

# 1 Reações no grupo carbonila

## 1.1 Ácidos carboxílicos e seus derivados

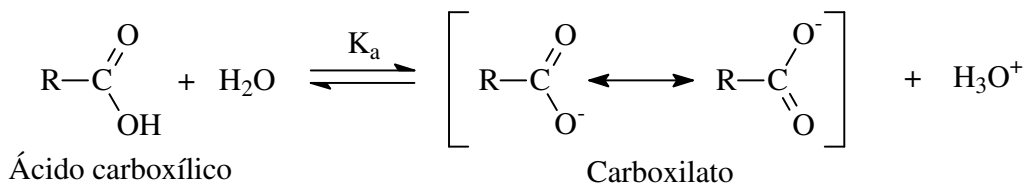
### 1.1.1 Síntese de ácidos carboxílicos

O carbono do grupo carboxílico é o mais oxidado dentre todos os compostos orgânicos. Assim, o preparo dos ácidos carboxílicos se dá, geralmente, por oxidação rigorosa (ver item 9.5.2) de outros compostos orgânicos.

### 1.1.2 Acidez - o equilíbrio prótico

Um resumo da acidez de diversas classes de compostos orgânicos, entre outros, do ácido carboxílico e de sua espécie protonada, encontra-se no anexo 2 deste livro (p. 805).

O entendimento da dependência da acidez (isto é, a facilidade de se ionizar por desprotonação) é crucial para a maioria dos processos catalíticos, observados em ambiente polar<sup>1</sup>.



A mesomeria do carboxilato traz estabilidade ao ânion e explica a acidez elevada dos ácidos carboxílicos, quando comparados com os alcoóis. Ocorre na verdade uma deslocalização da carga negativa – um fato que será discutido criticamente a seguir.

### Influência de entalpia e entropia no equilíbrio prótico dos ácidos carboxílicos

A constante deste equilíbrio é a constante de acidez,  $K_a$ , definida por<sup>2</sup>:

$$K_a = \frac{a_{\text{RCOO}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+}}{a_{\text{RCOOH}}} \approx \frac{[\text{RCOO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RCOOH}]} \quad ; \quad \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a = pK_a$$

(Lembre-se: quem descreve a força de um ácido em solução é a constante  $K_a$  e não o pH; o pH é uma propriedade principalmente da água, ou seja, do solvente!)

<sup>1</sup> V.Ferreira, P. Esteves, M.Vasconcellos, Ácidos e bases em química orgânica, Bookman 2007

<sup>2</sup> A concentração da água, como está presente em grande excesso nestas soluções, pode ser considerada constante e, portanto, entra no valor da constante  $K_a$ .

As energias envolvidas nas desprotonações são bastante baixas, ficando na ordem de grandeza das energias de *Van der Waals* ou da ativação de rotações em volta da ligação  $\sigma$  de carbono-carbono (cerca de  $20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Para o ácido acético em água, à temperatura ambiente, tem-se  $\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K_a = +27,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Sendo assim, trata-se de uma reação ligeiramente endergônica. Todas as protólises têm em comum o fato de serem praticamente atômicas, isto é,  $\Delta H^0 \approx 0$ . Evidentemente se compensam as energias que por si são de módulo alto: a energia que se gasta para liberar o próton e as energias liberadas na criação de novas ligações,  $\text{H}^+$ -solvente e carboxilato-solvente. São os solventes mais polares que se organizam favoravelmente em volta dos íons. Resulta disso, um complexo geralmente referido como "camada de solvente" ou "gaiola de solvente". No caso do próton, são em média 4 moléculas de água; então seria mais correto notar " $\text{H}_3\text{O}^+$ ", melhor ainda " $\text{H}_9\text{O}_4^+$ ", em vez de " $\text{H}^+$ ", como é o nosso costume. Independentemente da natureza destas interações (ligação de hidrogênio, atração de *Coulomb* ou mesmo um caráter covalente) pode-se afirmar que as reações de íons com a água são fortemente exotérmicas.

Como se explicam então as endergonias dos equilíbrios próticos?

Deve-se procurar a explicação nos efeitos entrópicos, envolvidos nos processos de dissociação-associação. O grau de aumento em entropia causado pela desprotonação é igual para todos os ácidos, já que uma molécula neutra produz um próton e um ânion carboxilato. As diferenças se dão assim no grau de organização na camada do solvente em volta do ânion. Um forte retirador de elétrons em posição  $\alpha$  no ácido carboxílico (por exemplo,  $-\text{CF}_3$ ) deslocaliza a carga negativa do ânion carboxilato. Desta forma o carboxilato fica mais estável e não precisa de um grau de organização tão alto das moléculas de solvente ao seu redor. Quer dizer, quanto mais distribuída a carga negativa no carboxilato, menor sua camada de solvente.

Em geral vale a seguinte regra: um íon pequeno com alta carga pontual ("duro") é estabilizado por uma espessa camada de solvente polar.

A organização de uma camada espessa de solvente tem por consequência uma redução na entropia, que por sua vez é responsável pelo deslocamento do equilíbrio anotado acima, para a esquerda.

O caminho desta argumentação termodinâmica é longo e complexo. Portanto, vamos resumir todos esses efeitos, segundo sua argumentação lógica, fixados numa comparação de dois derivados do ácido acético.

*Tabela 1. Resumo dos efeitos termodinâmicos que explicam a diferença de acidez entre ácido acético e ácido trifluoroacético, a base dos diferentes comportamentos de dissolução.*

Critério	H <sub>3</sub> C-COOH	F <sub>3</sub> C-COOH
Efeitos térmicos, $\Delta H$	$\approx 0$	$\approx 0$
Deslocalização de elétrons dentre os ânions carboxilatos	baixa	alta
Localização pontual da carga no ânion	alta	baixa
Facilidade de estabelecer a camada de solvente	alta	baixa
Grau de organização	aumentou muito	aumentou pouco
Entropia $\Delta S$	diminui muito	diminui pouco
Força propulsora da dissolução, $\Delta G$	mais endergônico	menos endergônico
Deslocamento do equilíbrio de dissociação	Para esquerda	Para direita
$\Rightarrow$ Força do ácido	<b>baixa</b>	<b>alta</b>
$K_a$ ( $pK_a$ )	baixo (alto)	alto (baixo)

As diferenças nos valores de  $pK_a$  dos ácidos carboxílicos, conforme esta argumentação, têm pouco a ver com as propriedades das moléculas em si (apesar disso, a argumentação com efeitos indutivos e mesoméricos pelos grupos funcionais dos ácidos carboxílicos, é bastante divulgada na literatura; exemplos sejam referidos abaixo). É mais satisfatório entender o grau de dissociação e a acidez do sistema como propriedade do conjunto ácido/solvente, sendo o resultado basicamente da entropia do sistema.

Quase todos os valores de  $pK_a$  que se encontram na literatura subentendem uma solução aquosa. A água tem uma constante dielétrica extremamente alta ( $\epsilon_r \approx 80$ ), e assim demonstra maior facilidade de organizar-se em volta de íons do que qualquer outro solvente comum. Consequentemente os ácidos mostram o maior grau de dissociação em água<sup>3</sup>.

#### Acidez e grau de dissociação dos ácidos carboxílicos

Os seguintes ácidos estão colocados em ordem de força decrescente.

*Tabela 2. Noção da força de ácidos carboxílicos*

Ácido	$K_a$	$pK_a$
HCOOH (ácido fórmico)	$1,8 \cdot 10^{-4}$	3,74
H <sub>3</sub> CCOOH (ácido acético)	$1,8 \cdot 10^{-5}$	4,74
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH (ácido benzóico)	$6,3 \cdot 10^{-5}$	4,20

<sup>3</sup> Um ácido bem conhecido mostra a forte dependência do grau de dissociação, do solvente: o ácido clorídrico pode ser considerado completamente dissociado em H<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>, desde que estiver em solução aquosa. Quando dissolvido em tolueno ou benzeno, em outro extremo, não conduz a corrente elétrica, pois não é dissociado.

Todos esses ácidos apresentam então pouca dissociação em água. O grau de dissociação  $\alpha$  é definido como parte dissociada em sua forma aniônica, em relação à quantidade total do ácido dissolvido.

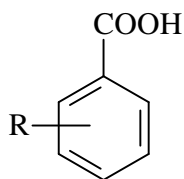
Para o ácido fórmico (1M), sendo o mais forte entre os ácidos carboxílicos simples, se calcula

$$\alpha[\%] \approx \frac{[HCOO^-]}{[HCOOH]} \cdot 100 = \sqrt{\frac{K_a}{[HCOOH]}} \cdot 100 = 1,34\% .$$

#### Efeito de substituintes sobre o $pK_a$ em ácidos benzóicos

Substituintes retiradores de elétrons (por exemplo, halogênios) abaixam a densidade eletrônica e aumentam desta forma a acidez do ácido benzóico. O substituinte deveria ter um efeito mais pronunciado em posição *para*<sup>4</sup> ao grupo -COOH do que em posição *meta*, devido aos seus efeitos **-I** e **-M** (ver p. 305). Porém, esta regra não vale em todos os casos, como se vê nos valores  $K_a$  de alguns ácidos benzóicos substituídos.

Tabela 3. Força de alguns ácidos benzóicos substituídos.



$K_a$ /posição	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-Cl	-NO <sub>2</sub>
<i>meta</i>	$8,2 \cdot 10^{-5}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$6,3 \cdot 10^{-5}$	$1,51 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$
<i>para</i>	$3,3 \cdot 10^{-5}$	$4,2 \cdot 10^{-5}$		$1,03 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$

Mais complexa ainda se dá a influência dos grupos alquilas (ramificados) sobre a acidez. Nestes deve-se considerar, além de todos os efeitos eletrônicos, um efeito de blindagem que o grupo apolar exerce frente a água; a presença de grupos alifáticos apolares repele as moléculas de solvente. E baixa solubilidade provoca baixo grau de dissociação do ácido carboxílico.

Um pouco mais evidente é o caso onde o carbono em posição  $\alpha$  ao grupo -COOH tem hibridação diferente. Comparando as constantes de acidez (em H<sub>2</sub>O, 25 °C) dos ácidos propiônico, acrílico e propargílico:

<sup>4</sup> A posição *orto* não está referida neste contexto porque entra em interação direta com o próton do grupo carboxílico.

		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{smallmatrix}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{smallmatrix}$	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{smallmatrix}$
pK <sub>a</sub>	:	4,88	4,25	1,84
Caráter s do carbono α	:	25%	33%	50%

O grau de dissociação nesta sequência aumenta devido à eletronegatividade do carbono α que aumenta junto com o caráter s do orbital híbrido do carbono em posição α. Isto quer dizer que um átomo mais eletronegativo em posição α promove a desprotonação, então aumenta a acidez <sup>5</sup>.

Um outro exemplo do efeito relativo que retiradores de elétrons exercem sobre grupo carboxílico é visto na seguinte sequência (em água, 25 °C):

	$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{CHCl}_2-\text{COOH}$	$\text{CCl}_3-\text{COOH}$
pK <sub>a</sub>	4,76	2,86	1,29	0,65

e também:	$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	$\text{F}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{ICH}_2-\text{COOH}$
pK <sub>a</sub>	4,76	2,66	2,86	2,90	3,16

Concluimos destes valores que ácido fluoracético é mais de 100 vezes mais forte do que o próprio ácido acético!

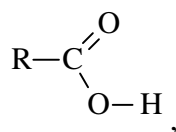
### 1.1.3 Apresentação geral dos derivados de ácido carboxílico

Antes de entrar na discussão sobre a obtenção dos diversos derivados do ácido carboxílico, sejam apresentadas e denominadas as variedades. Caso haja dúvidas sobre a pertença de certo composto a esta classe é recomendado fazer o teste do número de oxidação no carbono substituído (sobre o significado do NOX, recorra à p. 565): todos os derivados do ácido carboxílico têm um carbono de NOX +3 (única exceção: o ácido fórmico, onde o NOX do carbono é +2).

Por exemplo, uma nitrila,  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ , é um derivado do ácido, enquanto a uréia,  $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{O}$ , não é (em vez disso, se deriva do ácido carbônico onde o carbono tem NOX +4).

A partir da estrutura comum,

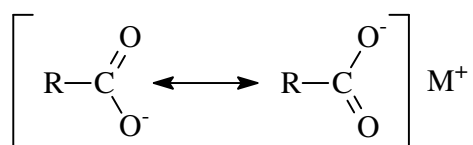
<sup>5</sup> Em analogia desta se explica também a acidez C-H diferenciada dos hidrocarbonetos, etano, eteno, etino, ver p. **Erro! Indicador não definido.**



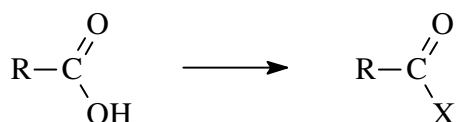
têm-se os seguintes derivados possíveis:

1) Reposição do próton.

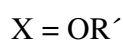
Isto é feito por reação ácido-base, conforme discutida na p. 334, fornecendo o sal do carboxilato <sup>6</sup>:



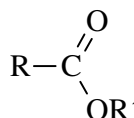
2) Reposição do grupo hidroxila:



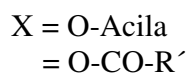
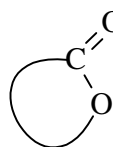
a) por grupos contendo oxigênio ou enxofre:



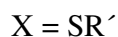
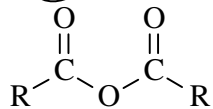
Éster do ácido carboxílico



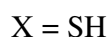
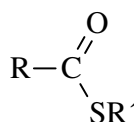
Éster cíclico = "lactona"



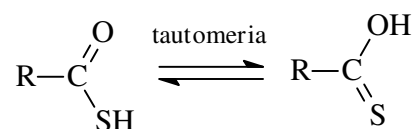
Anidrido do ácido carboxílico



Tioéster do ácido carboxílico



Tioácido carboxílico

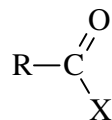


b) por halogênio:

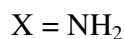
<sup>6</sup> Uma curiosidade: todos os acetatos – até os dos metais mais pesados – são bem solúveis em água.



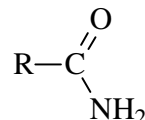
Haleto do ácido carboxílico



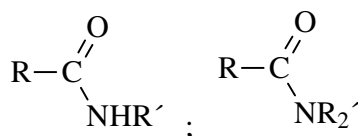
c) por funções de nitrogênio:



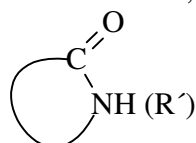
Amida do ácido carboxílico



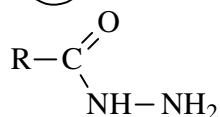
Amidas N-substituídas



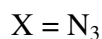
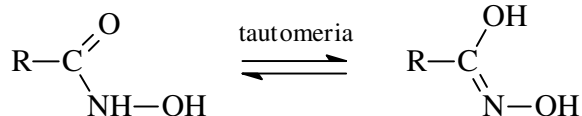
Cíclico: "lactama"



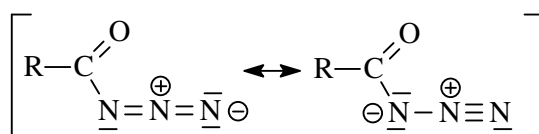
Hidrazida



Ácido hidroxâmico



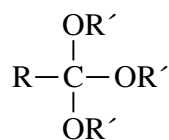
Azida do ácido carboxílico



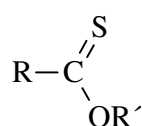
### 3) Reposição do oxigênio carbonílico, (C=O)

a) por funções contendo oxigênio ou enxofre:

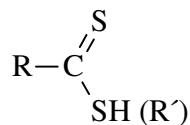
Ortoéster do ácido carboxílico



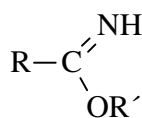
Éster do ácido tiocarboxílico



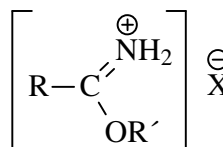
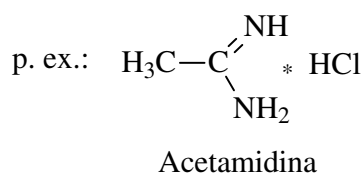
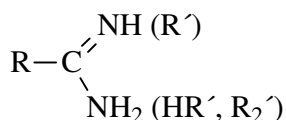
Éster do ácido ditiocarboxílico



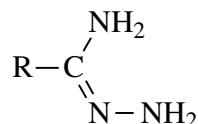
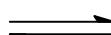
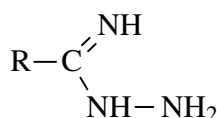
b) por funções contendo nitrogênio:

Imidoéster  
(= iminoéter)

e seus sais

Amidina do ácido  
carboxílico  
(somente estável na  
forma de aduto com  
HCl = cloridrato)

Amidrazona



(H ou R')

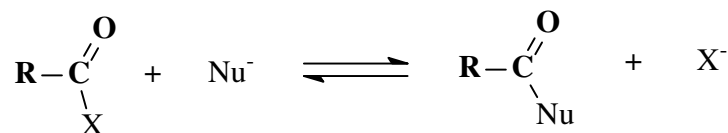
Nitrila do ácido  
carboxílico  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ 

## 1.2 Reações no carbono carboxílico

### 1.2.1 Formação de derivados de ácido carboxílico

$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{\textbackslash X} \end{array}$  Dentro das substituições do grupo -OH em ácidos carboxílicos serão discutidas as reações onde há troca pelos grupos  $\text{X} = -\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OC(O)R}$  e  $-\text{NHR}$ .

Todos os compostos têm em comum o grupo **acila** (em negrito), portanto essas reações de substituição são, do ponto de vista do nucleófilo, chamadas de "**acilações**":



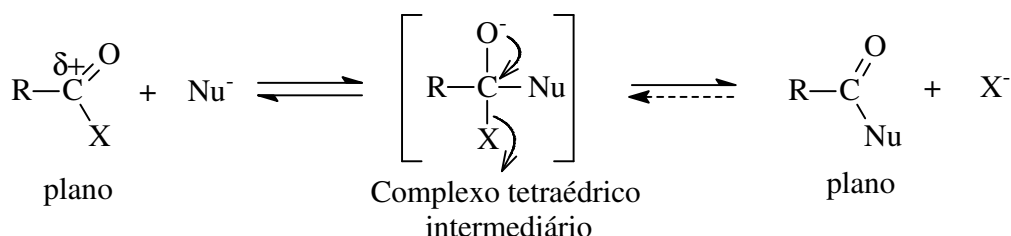
O carbono do grupo acila é de arranjo plano, de hibridização  $sp^2$ , portanto pode ser atacado com facilidade pelo nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ). Basta ter um bom grupo abandonador,  $\text{X}^-$ , para que possa ser substituído pelo grupo  $\text{Nu}^-$ .



Esta é a reatividade geral que leva aos ésteres, derivado mais importante do ácido carboxílico, caso o nucleófilo seja um álcool ou um alcóxido <sup>7</sup>.

### 1.2.2 Os possíveis mecanismos da acilação: A→E versus E→A

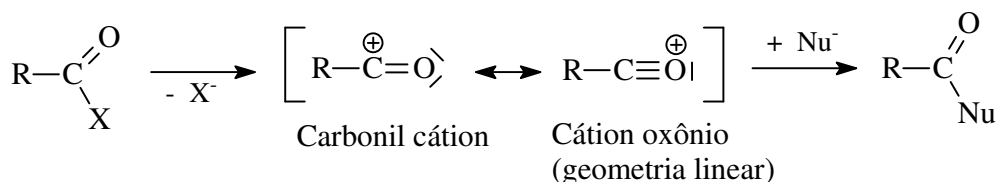
O mecanismo **Adição → Eliminação** ("A→E"), sem dúvida alguma, é o mecanismo mais comumente encontrado na formação dos derivados a partir do ácido carboxílico. O aduto intermediário que contém um carbono quaternário geralmente não é uma espécie isolável e o abandono do grupo X<sup>-</sup> ocorre imediatamente, restituindo o carbono *sp*<sup>2</sup>. Este mecanismo se espera especialmente quando não há grandes impedimentos estéricos ao redor do grupo carboxílico; também favorável (e especialmente desfavorável para a concorrência, E→A) é a presença de retiradores de elétrons no grupo R.



O próprio ácido carboxílico reage somente sob catálise ácida. Uma catálise básica falha, porque a base iria desprotonar o grupo –COOH imediatamente. O grupo –COO<sup>-</sup>, como seria ilustrado na próxima página, não possui mais carbono de caráter eletrofílico, pré-condição para o mecanismo A→E.

O mecanismo **Eliminação → Adição** ("E→A"; sua discussão no exemplo de um éster está apresentada na p. 368) é o mecanismo mais raro. O intermediário carbonil cátion pode também ser formulado como cátion oxônio, onde cada átomo tem um total de 8 elétrons de valência.

Esse mecanismo pode ser observado onde o grupo carboxílico está numa posição de acesso difícil (quer dizer, blindado por outros elementos estruturais do substrato) e quando no grupo R (= posição α em relação ao grupo carboxílico) se encontra um grupo fornecedor de elétrons.



<sup>7</sup> Além desta via de acessar os ésteres, existe outra reação de substituição, levando ao mesmo produto. O carboxilato pode ter o papel de nucleófilo e substituir um haleto alifático, um sulfato ou um sulfonato de alquila (ver p. **Erro! Indicador não definido.**). Esta rota, porém, tem pouca relevância prática já que o carboxilato é um nucleófilo fraco e duro e portanto não será discutida aqui.

### 1.2.3 Reatividade dos derivados de ácido carboxílico em acilações

Cada um dos derivados,  $R-C(O)X$ , tem uma reatividade diferenciada frente a nucleófilos, conforme os efeitos eletrônicos típicos do substituinte X.

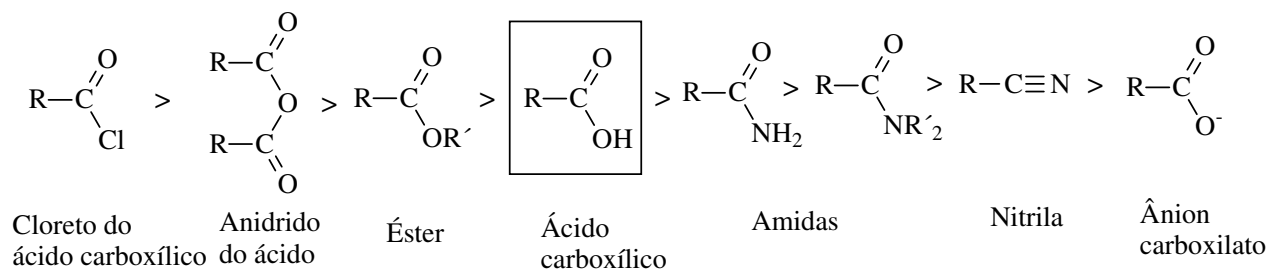
Quanto mais pobre o carbono carboxílico em elétrons, mais facilmente ocorre o ataque pelo nucleófilo.

Portanto, o grupo X

- Aumenta a reatividade do derivado quando é retirador de elétrons (efeito da eletronegatividade do átomo diretamente ligado ao carbono +3; "**efeito -I**"):  $O > Cl, N > Br, S$
- Atenua a reatividade do derivado quando é doador de elétrons (disponibilidade de pares de elétrons não-ligantes; "**efeito +M**"):  $N > O \gg Cl, S$ <sup>8</sup>.

Conforme já elucidado na substituição de aromáticos, o efeito **M** geralmente supera o efeito **I** (p. 307). O conjunto destes efeitos permite estabelecer a seguinte sequência de reatividade dos derivados do ácido carboxílico ante o ataque nucleofílico.

Figura 1. Reatividade relativa dos derivados do ácido carboxílico, frente nucleófilos



O ânion carboxilato, que está no final desta sequência, não demonstra nenhuma reatividade frente nucleófilos "comuns". Apenas com os nucleófilos mais fortes, tais como hidreto,  $H^-$ , ou carbânions, se consegue a acilação. Um exemplo para o primeiro caso é a redução de carboxilatos com  $LiAlH_4$ ; um exemplo do segundo caso é a adição redutiva de compostos organo-lítio (ver p. 367).

A sequência dada acima contém apenas os derivados mais comuns do ácido carboxílico. Mas têm-se outros também, muitas vezes com papel de intermediário que facilita a entrada do substituinte nucleofílico final. Sob esta luz pode ser visto o ceteno,  $R_2C=C=O$ , por sua vez o "derivado" mais reativo do ácido carboxílico (ver p. 371).

Outros intermediários reativos do ácido carboxílico serão apresentados a seguir, sendo estratégias modernas e poderosas para formar a nova ligação entre o carbono carboxílico e o nucleófilo.

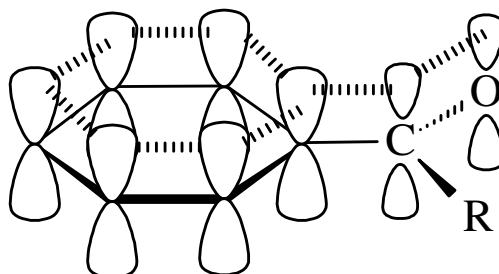
#### Reatividade dos ácidos carboxílicos aromáticos

Geralmente os substratos com grupo  $R = Ar$  são menos reativos do que os seus equivalentes alifáticos. Isto se deve à conjugação entre os elétrons do anel aromático e os do grupo acila, o que significa estabilização extra. Esta vantagem energética se perde quando o carbono  $sp^2$

<sup>8</sup> Os orbitais não-ligantes de Cl e S interagem menos intensamente com o grupo acila, porque estes são elementos do terceiro período cujos orbitais  $3p$  e  $3d$  são bem maiores do que os orbitais  $2p$  em C e O.

se transforma em  $sp^3$  - como é o caso no estado de transição da sequência  $A \rightarrow E$ . Por isso, o morro de ativação é maior no substrato  $Ar-COOX$ , ou seja, a reação da substituição é mais lenta.

Figura 2. Representação dos orbitais do tipo  $p$ , na unidade  $Ar-C=O$  que entram em conjugação com o anel aromático.



Mas existe também uma explicação trivial para reatividade, rendimento e velocidade baixa com compostos aromáticos: eles têm uma solubilidade menor em ambiente polar, em comparação com os parentes alifáticos, de pequenos grupos saturados. Já o nucleófilo é uma espécie polar e, muitas vezes, a  $S_N$  é feita com um sal soluto em ambiente aquoso. Então a área de contato entre o substrato aromático e o reagente " $Nu^-$ " é pequena, ou seja, as concentrações efetivas dos participantes, necessárias para a reação (na termodinâmica chamadas de "atividades"), são baixas.

#### 1.2.4 Métodos de ativação do grupo acila

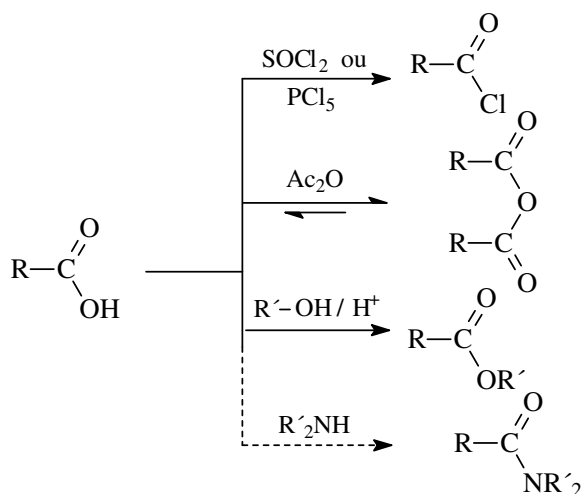
Em muitas acilações é uma má estratégia usar o ácido carboxílico livre, pois o nucleófilo com que se pretende fazer a reação, geralmente também representa uma base. Assim, a reação ácido-base, que ocorre mais rapidamente do que o ataque nucleofílico, transforma o ácido carboxílico no carboxilato. Como pode ser visto na sequência acima, o carboxilato tem a reatividade mais baixa de todos os derivados, ou seja, praticamente não tem mais carbono eletrofílico.

Então é preciso transformar o ácido carboxílico em um dos seus derivados mais reativos, seja em uma etapa prévia ou "*in situ*" (= ativação intermediária, sem possibilidade de isolar o derivado reativo).

##### Preparo do derivado reativo em uma etapa prévia

###### a) Métodos padrões

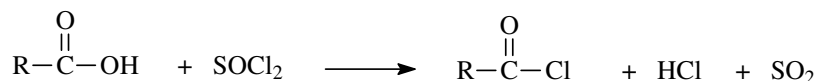
São, na maioria, reações fáceis e completas que permitem a preparação destes derivados diretamente a partir do ácido livre. Somente a obtenção da amida geralmente não é a partir do ácido carboxílico, devido à reação ácido-base mencionada acima.



O cloreto do ácido carboxílico, sendo o derivado mais reativo frente a nucleófilos, é usado frequentemente no laboratório de síntese e pode ser produzido por vários métodos. Como material de partida se oferecem em primeira linha o próprio ácido carboxílico ou seu sal alcalino. O método mais comumente usado é a reação do ácido (ou seu sal de sódio), com os cloretos dos ácidos do fósforo ou do enxofre. A partir do ácido carboxílico livre se obtêm os cloretos com os seguintes reagentes:

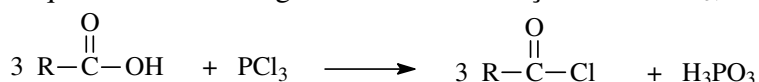
- $\text{SOCl}_2$

Reagente de cloração mais utilizado <sup>9</sup>, por ser mais barato; menos reativo do que  $\text{PCl}_3$  e  $\text{PCl}_5$ :



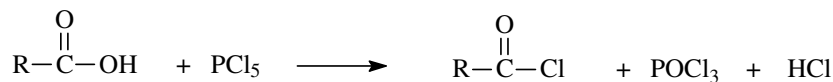
- $\text{PCl}_3$

Reatividade média; cada mol reage com até três mols de grupos carboxílicos, compare também quadro de vista geral sobre as reações do  $\text{PCl}_3$ , no anexo 2 do livro:



- $\text{PCl}_5$

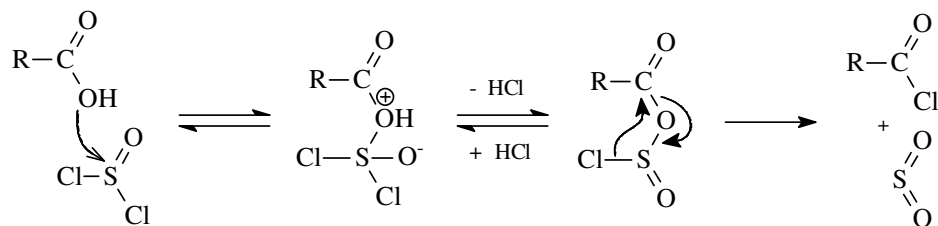
Reagente de cloração mais poderoso do que  $\text{PCl}_3$ , porém reage somente com um grupo carboxílico:



A primeira reação, usando  $\text{SOCl}_2$ , muitas vezes ganha preferência no laboratório porque os subprodutos desta são exclusivamente gases que podem ser facilmente separados da mistura reacional. A evolução de  $\text{HCl}$  indica que apenas um cloro do reagente  $\text{SOCl}_2$  é transferido para o ácido carboxílico.

<sup>9</sup> V.K. Yadav, K.G.Babu, J.Org.Chem. **69** (2004) 577-80.

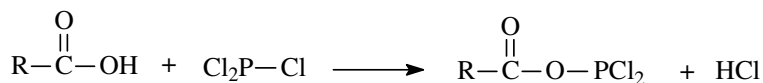
Mecanismo:



Embora a estequiometria desta reação ser 1 : 1, na prática sempre se aplica o reagente de cloração em excesso. O cloreto de tionila que não reagiu pode ser facilmente removido e separado do produto clorado, por destilação. (Atenção: este procedimento pode dar problemas, onde o cloreto carboxílico também tiver elevada volatilidade.)

A equação com o cloreto de fósforo (III), conforme anotada na lista acima, não explica a evolução de HCl gasoso, que na verdade sempre se observa. Isto se deve à formação do anidrido misto em menores partes:

O próprio  $\text{PCl}_3$  pode ser visto como anidrido misto bastante reativo, a partir do ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ; ácido de força média) e o ácido clorídrico (ácido forte). Este reagente, quando entrar em contato com o ácido carboxílico livre (ácido fraco), pode trocar a posição na seguinte maneira: o ácido carboxílico fica preso no anidrido com o ácido fosfônico e o HCl sai como ácido livre:

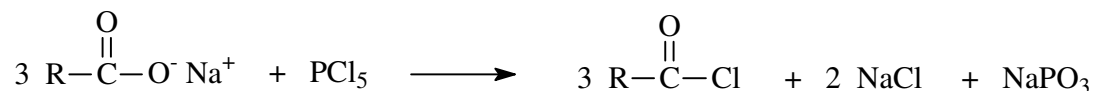


O anidrido entre ácido carboxílico e ácido fosfônico é igualmente bastante reativo e pode ser usado, em analogia ao cloreto, para subseqüentes substituições.

Todavia, a reação principal continua sendo a formação do anidrido misto, entre ácido carboxílico e ácido clorídrico, conforme descrito acima.

Igualmente bem funciona a cloração com  $\text{PCl}_5$  que, ao contrário do  $\text{PCl}_3$ , somente reage com apenas uma alíquota de ácido carboxílico. O subproduto,  $\text{POCl}_3$ , não tem mais o poder como reagente de cloração, sob as condições aplicadas.

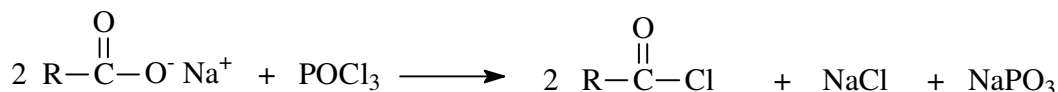
Porém, a reação com  $\text{PCl}_5$  funciona de forma mais favorável, ao ser conduzida entre o carboxilato e  $\text{PCl}_5$ , na fase sólida:



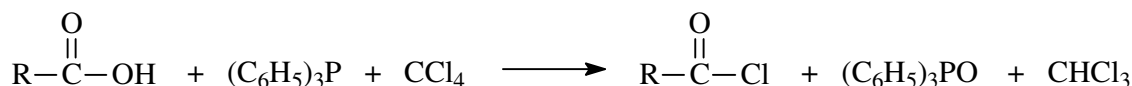
Esta síntese tem um rendimento molecular maior, pois fornece até três cloretos carboxílicos a cada  $\text{PCl}_5$ . Ela tem a vantagem de fornecer co-produtos sólidos que podem permanecer na mistura reacional, porque são insolúveis e não interferem nas etapas subseqüentes.

#### b) Métodos brandos e mais específicos

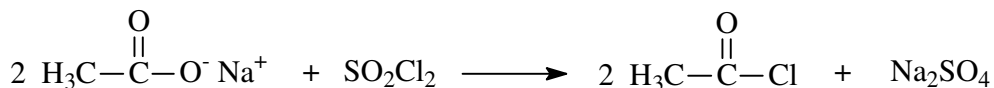
O cloreto de fosforila,  $\text{POCl}_3$ , como não reage com o ácido carboxílico livre, mas somente com o sal do ácido carboxílico, pode ser considerado sendo reagente de cloração mais seletivo:



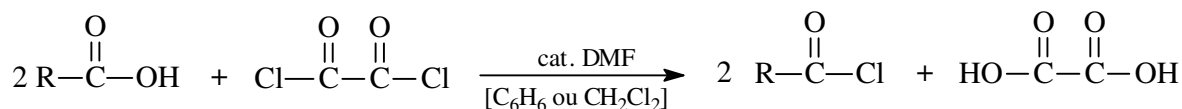
Sob condições especialmente brandas se obtém cloretos de ácidos com a combinação de trifetilfosfina em tetracloreto de carbono <sup>10</sup>:



A síntese industrial de cloreto de acetila é por aquecimento de acetato de sódio com cloreto de sulfurila:



Nos 20 anos passados o uso do seguinte reagente de cloração avançou muito <sup>11</sup>: o cloreto de oxalila  $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ . Ele é de eletrofilicidade bastante baixa <sup>12</sup>. Traços de DMF catalisam a cloração do ácido carboxílico <sup>13</sup>.



Na prática o cloreto de oxalila reage com ácidos carboxílicos somente na proporção aproximada de 1 : 1. A presença de um excesso de  $\text{CaCO}_3$  sólido foi descrita como vantagem em casos onde o ácido de partida pode sofrer isomerizações. A separação do cloreto de oxalila não reagido acontece por evaporação repetitiva do solvente que arrasta os restos do cloreto de oxalila. Também aqui temos a restrição que o produto clorado não deve ter uma pressão de vapor muito próxima à do  $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ , para não sofrer perdas significativas nesta etapa de purificação.

Todavia, o uso do cloreto de oxalila ( $T_{\text{eb}} = 63 - 64^\circ\text{C}$ ; pressão de vapor  $p(50^\circ\text{C}) = 890$  hPa) também tem aspectos negativos. É considerado tóxico, corrosivo e se decompõe facilmente em contato com água; o armazenamento é mais seguro a baixas temperaturas, no estado sólido ( $T_{\text{fus}} = 15^\circ\text{C}$ ).

Os subprodutos da cloração e de outras formas de hidrólise, o monocloreto de oxalila e o ácido oxálico livre, são de baixa volatilidade. Portanto, sua remoção da mistura reacional fica incompleta. Este fato deve ser levado em consideração ao acrescentar o nucleófilo

<sup>10</sup> J. Blee, J. Am. Chem. Soc. **88** (1966) 3440.

<sup>11</sup> A. Balsamo, J. Med. Chem. **24** (1981) 525-32.

<sup>12</sup> Synthetica Merck I, 369; A. Wissner, C. V. Grudzinska, J. Org. Chem. **43** (1978) 3972.

<sup>13</sup> A. W. Burgstahler et al., Synthesis **1976**, 767; G. A. Olah et al., Synthesis **1979**, 58.

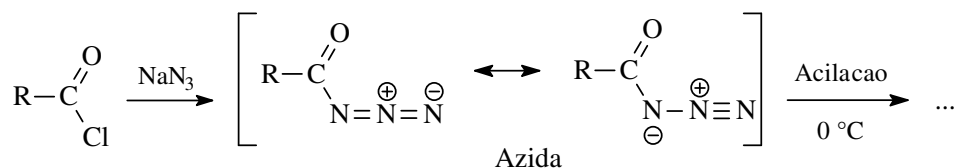
final, ao cloreto carboxílico. Caso o nosso objetivo seja a formação de uma amida, a amina a ser acilada, pode ser protonada (= inativada) por estes subprodutos.

Este problema pode ser contornado, ao aplicar a amina em excesso; alternativamente acrescentar uma amina protetora (por exemplo, trietilamina) que neutraliza esses subprodutos ácidos presentes na mistura. Formam-se sais que se precipitam do solvente orgânico; sua separação ocorre facilmente por decantação numa etapa posterior de lavagem, onde esses sais vão para a fase aquosa, enquanto o produto principal (em nosso exemplo a amida) permanece na fase orgânica.

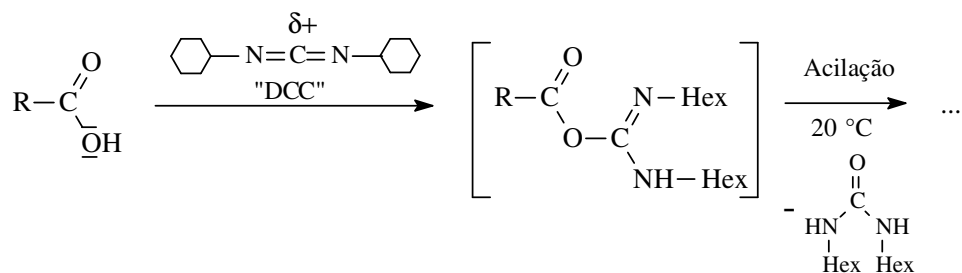
Geralmente o cloreto carboxílico não permite estocagem prolongada. Sendo assim, ele é feito logo antes da reação com o nucleófilo final, para minimizar contaminação e perdas por hidrólise. A exclusão de umidade é de suma importância, em todos os métodos de ativação prévia descritos aqui.

### c) Métodos da ativação *in situ* do grupo carboxílico.

A azida tem uma reatividade comparável com o anidrido e então promove a acilação (atenção: as azidas sofrem facilmente degradação de *Curtius*, ver p. 376).



Também pode ser usada a **DCC** (**di-cicloexilcarbodiimida**), um dessecador eficaz que forma um intermediário derivado da uréia com reatividade elevada.



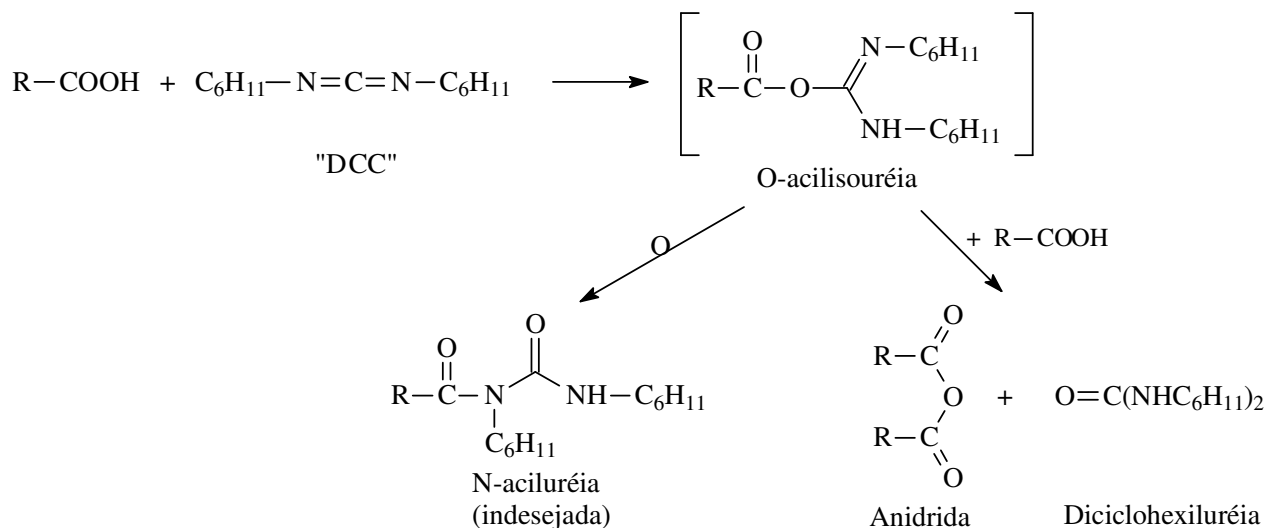
O fator responsável para a alta reatividade do DCC <sup>14</sup> é a presença de duplas ligações acumuladas (ver p. 125). Como se vê a seguir, trata-se de uma transformação *in situ* do ácido livre para o seu anidrido <sup>15</sup>. O método é aplicado desde mais de 40 anos <sup>16</sup>, com muito sucesso, especialmente na etapa de ativação do grupo acila, na síntese de peptídeos (ver p.

<sup>14</sup> Atenção: o nome ~imida para o DCC pode ser enganoso, porque tem nada a ver com a unidade estrutural da "imida", -CO-NH-CO-.

<sup>15</sup> B.J.Balcom, N.O. Petersen, J.Org.Chem. **54** (1989) 1922.

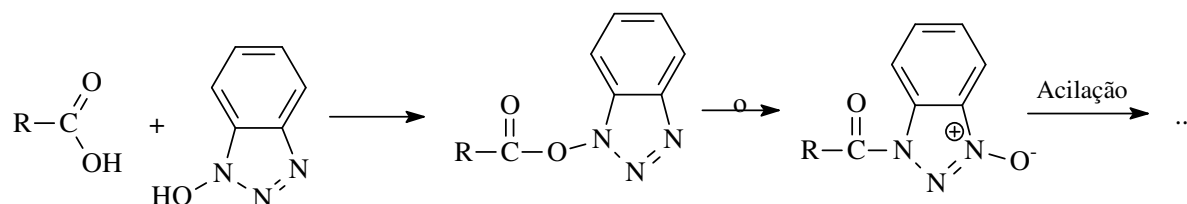
<sup>16</sup> H.G.Khorana, Chem.Rev. **53** (1953) 145.

582). Como o subproduto, N,N'-diciclohexiluréia, é insolúvel na maioria dos solventes, a purificação do produto é especialmente confortável.



A reação com DCC tem um produto paralelo, a N-aciluréia, sendo não reativa no sentido de uma S<sub>N</sub> no grupo acila. Felizmente, este caminho pode ser reprimido pela adição de N-hidroxisuccinimida que funciona como capturador e estabilizador da O-acilisouréia.

Um terceiro caminho de ativação, mais recente, é a reação com 1-hidroxibenzotriazona seguida por um rearranjo para um derivado igualmente reativo à azida<sup>17</sup>.



Todas estas ativações *in situ* têm em comum o fato de serem executadas sob condições bastante brandas e, ao mesmo tempo, terem rendimentos altos. Portanto, são usadas como metodologias para a síntese de peptídeos, a partir de aminoácidos (ver também p. 582).

### 1.3 Reações dos derivados do ácido carboxílico

#### 1.3.1 Reações do cloreto e do anidrido de acila

As reatividades dos derivados R-COCl e R-COAc frente nucleófilos, são bastante semelhantes - o que justifica seu tratamento junto em um capítulo.

<sup>17</sup> X. Zhang *et al.* J.Org.Chem. **67** (2002) 9471-4.



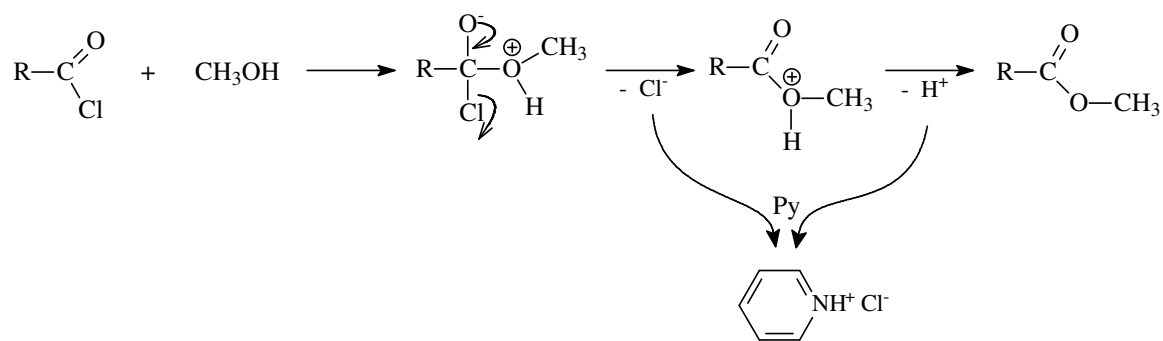
## a) Reação com água

Como descrito acima, o cloreto/anidrido é reativo o suficiente para reagir com nucleófilos até mesmo fracos. Por exemplo, o cloreto / o grupo acetato, podem ser substituídos em pouco tempo, à temperatura ambiente, por água. Esta “saponificação”, o inverso da síntese que consta do esquema acima, não ocorre com tal facilidade em ésteres e amidas, que saponificam apenas ao serem atacados pelo nucleófilo consideravelmente mais forte,  $\text{OH}^-$  (ver p. 355 e 362, respectivamente).

## b) Reação com alcoóis - "esterificação".

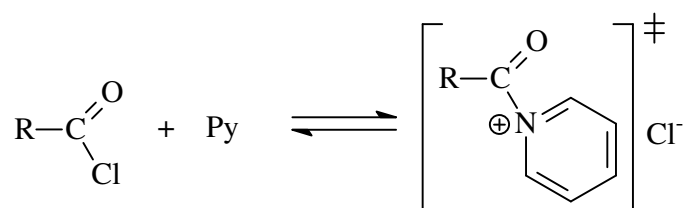
Estas reações ocorrem tipicamente pelo mecanismo A $\rightarrow$ E (p. 342). Conforme apresentado lá, todas elas são a princípio reversíveis. Para aumentar o rendimento deve-se então suprimir a reação reversa. Para este fim um dos produtos da reação, uma vez formado, deve ser retirado da mistura reacional. O método padrão é a fixação do HCl, subproduto da reação com o cloreto de acila, usando uma amina terciária ou piridina.

Aumento do rendimento da esterificação, a partir do cloreto de acila e um álcool:



Fixação como cloreto de piridínio

Além desta promoção termodinâmica, a reação é bastante acelerada pela amina. O seu efeito catalítico pode ser entendido pela formação do seguinte complexo intermediário:



A formação deste complexo aumenta consideravelmente a reatividade do carbono do grupo acila frente nucleófilos, porque o átomo de nitrogênio está presente como sal quaternário de amônio, então não tem efeito  $+\text{M}$ , mas somente  $-\text{I}$ . Este tipo de ativação é conhecido como "catálise nucleofílica".

Existem exemplos de bases de *Lewis* quirais que podem ser usadas em lugar da piridina. Elas servem para esterificar preferencialmente um enantiômero, a partir de uma mistura

racêmica do álcool <sup>18</sup>. Sendo assim, esta estratégia encaixa-se na família dos catalisadores quirais (catálise e indução assimétrica, ver as pp. 223 e 220, respectivamente).

Agora vamos considerar esta reação do ponto de vista do nucleófilo atacante, neste caso do álcool. Para fins analíticos ou por motivos de proteção do grupo hidroxila podem-se reagir alcoóis primários e secundários com uma mistura de anidrido acético e piridina, 1 : 1. A reação ocorre rápida e quantitativamente. Os alcoóis terciários também reagem, porém seguem um caminho diferente: eles reagem pelo mecanismo S<sub>N</sub>1, através do seu carbocátion (pp. 46, 362 e 369).

Mais adiante encontraremos mais uma vez com a mistura de cloreto de acila e piridina, sendo matéria de partida para cetenos (ver p. 371).

### c) Reação de *Schotten-Baumann*

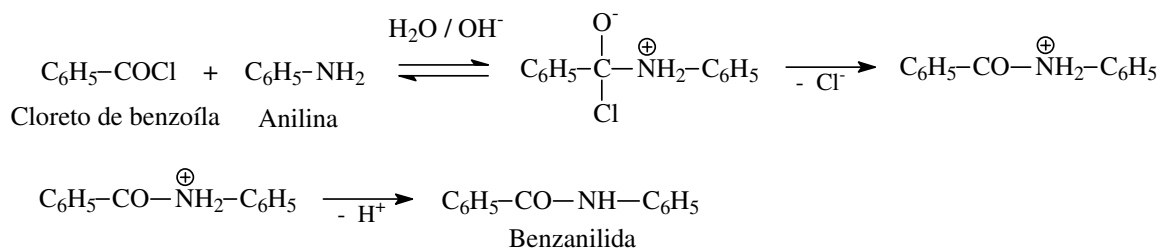
A formação mais completa e rápida, de ésteres a partir de derivados reativos do ácido carboxílico, se obtém sob as "condições de *Schotten-Baumann*".

Usa-se esta reação na análise qualitativa, para identificar álcoois. À temperatura ambiente a maioria dos alcoóis está no estado líquido. Isto impede sua identificação pelo ponto de fusão e, o que hoje pesa mais ainda, também a sua purificação por recristalização.

Frequentemente aplicada é a conversão quantitativa, do álcool com o cloreto do ácido 2,4-dinitrobenzóico, em solução fortemente alcalina, sob refrigeração, fornecendo seu respectivo éster. O éster, por sua vez, é um sólido à temperatura ambiente, no qual é possível estimar a sua pureza através do ponto de fusão.

### d) Aminólise em geral

A reação do cloreto de acila com amônia, aminas primárias ou secundárias, fornece as respectivas amidas. A aminólise funciona de maneira semelhante à hidrólise:



Neste exemplo verificamos mais uma vez a necessidade de "puxar" a reação equilibrada para o lado direito, através do consumo do coproduto, HCl. E ainda: se não acrescentássemos um agente sequestrador do ácido (por exemplo, piridina, aminas terciárias, ou NaOH), o HCl liberado consomeria o restante da anilina: pela protonação se perde a nucleofilia do grupo -NH<sub>2</sub>; além disso, a anilina está sendo solubilizada na fase aquosa (em forma do cloreto de anilínio), quer dizer, fica longe do substrato orgânico, o cloreto de benzoíla. E como foi discutido na p. 28, misturas bifásicas implicam uma reação lenta. Por outro lado, o que promove esta reação é uma base auxiliar (não nucleofílica!): quando aplicada em excesso o produto da reação, a benzanilida, se precipita em forma do

<sup>18</sup> G.C. Fu, Acc.Chem.Res. **33** (2000) 412-420.

seu sal ácido (última fórmula da primeira linha, do esquema acima, junto ao ânion da base). Isto significa um aumento do rendimento por controle termodinâmico.

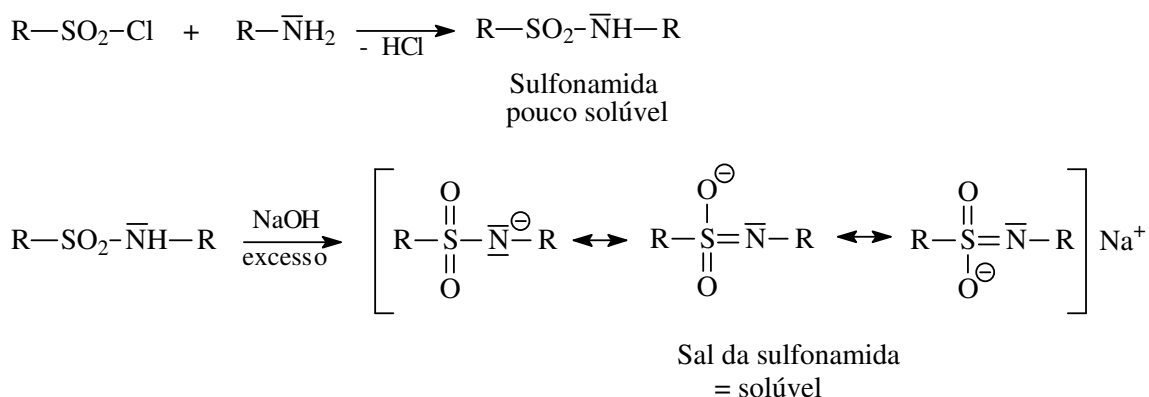
Justamente este efeito, a formação do sal a partir da amida, é o princípio da separação de *Hinsberg*, descrita a seguir.

#### e) Separação de *Hinsberg*

Em muitas sínteses (compare p. 44) se obtém uma mistura de aminas primárias, secundárias e terciárias. Uma tarefa pesada de purificação, pois as aminas são muito parecidas nas suas propriedades físicas e químicas: basicidade, solubilidade e polaridade são praticamente idênticas, então sua separação requer grandes esforços cromatográficos. Tal separação em quantidades na escala de gramas é simplesmente impossível.

A solução oferece uma derivatização seletiva das aminas, conhecida como separação de *Hinsberg*<sup>19</sup>. Em plena analogia à estratégia descrita acima, efetua-se uma conversão quantitativa para amidas - esta vez formando sulfonamidas. O reagente é um cloreto de ácido sulfônico. Quase todas as sulfonamidas (vulgarmente chamadas “sulfas”) são pouco solúveis em água.

#### Reação da amina primária:



Esta reação funciona rápida e quantitativamente.

A sulfa se torna solúvel ao acrescentar numa segunda etapa soda cáustica em excesso, formando o amideto de sódio. A facilidade e o alto rendimento com que o desprotonamento ocorre na sulfa se deve à estabilização do ânion por ressonância. É o forte efeito retirador de elétrons do grupo sulfônico sobre o nitrogênio que facilita a distribuição da carga negativa sobre três átomos, causando estabilidade termodinâmica no sal.

Já a reação entre o cloreto do ácido sulfônico e a amina secundária não ocorre com tanta facilidade. Além disso, a sulfa, uma vez formada, não pode ser solubilizada de maneira análoga à sulfa da amina primária. Simplesmente não há hidrogênio no N que pode ser abstraído, daí não há formação do amideto.

A amina terciária, finalmente, não reage com o cloreto do ácido sulfônico sob as condições aplicadas, então não fornece uma sulfa de baixa solubilidade. Como o método de *Hinsberg*

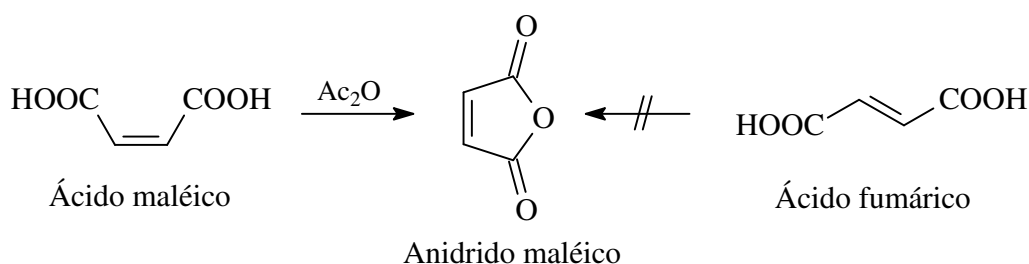
<sup>19</sup> Embora a separação de *Hinsberg* não envolva ácidos carboxílicos, ela é apresentada neste local, justificado pelo parentesco com a formação de amidas por aminólise, discutida logo acima.

funciona em solução levemente ácida (HCl diluído), a amina terciária solubiliza-se rapidamente no meio reacional em forma do seu hidrocloreto (também chamado de cloridrato).

O reagente mais usado na separação de *Hinsberg* é o cloreto do ácido benzossulfônico, mas também o cloreto de toсила (TsCl; velho conhecido como ativador de alcoóis no sentido de S<sub>N</sub>, ver p. 32) tem certa importância.

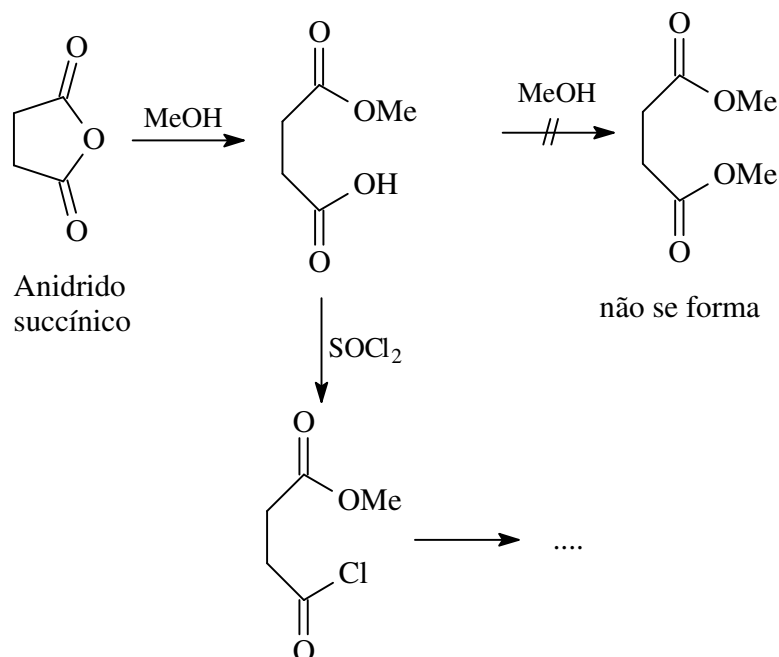
f) Reatividade especial em anidridos cíclicos

Caso um substrato tenha dois grupos carboxílicos em distância adequada, o anidrido cíclico pode se formar por condensação intramolecular:



No princípio, os dois grupos acilas do anidrido intramolecular podem reagir com o nucleófilo. Porém, eles têm reatividades “diferentes”, o que permite interromper a reação seletivamente após a entrada do primeiro nucleófilo. Assim é possível, sob certo cuidado na estequiometria, fazer outras transformações posteriormente, no segundo grupo carboxila. De qualquer maneira, as condições desta síntese devem ser bastante suaves e estequiométricas, para não se correr o risco da dupla-acilação.

O seguinte exemplo, a partir de um anidrido cíclico, deve ilustrar como é possível fazer a reação com apenas um Nu<sup>-</sup> (sendo o reagente metanol, um nucleófilo fraco). Logo após a sua reação com o anidrido succínico, um grupo carboxila é liberado que, por sua vez, é bem menos reativo frente ao metanol do que o anidrido do início. Desta forma, este não continua reagindo com o metanol, mas pode ser isolado como mono-éster. Em etapa subsequente o mono-éster pode ser ativado no sentido da segunda substituição nucleofílica.



A condensação do anidrido com amônia ou uma amina primária tem por objetivo produzir uma imina. Essas reações geralmente não têm bons rendimentos nem são muito rápidas, isto é, podem equilibrar-se após várias horas de reação. Todavia, pode-se afirmar que a condensação intramolecular do anidrido é preferida de longe, comparada com uma condensação intermolecular.

No exemplo a seguir mostrou-se especialmente favorável fazer a reação em forno de microondas<sup>20</sup>. Em poucos minutos se obtém a ftalimida com bons rendimentos<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> Há aproximadamente 20 anos, quando foram desenvolvidos os primeiros reatores de microondas para o laboratório de síntese orgânica. Desde então notou-se uma avalanche de publicações sobre o assunto, pois inúmeras reações são aceleradas por esta forma de energia. Ao mesmo tempo, as temperaturas não são muito altas. Rendimentos altos, tempos de reação curtos e poucos produtos paralelos são as vantagens desta técnica.

Ver artigos de revisão:

C. O. Kappe, "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

A. Loupy *et al.*, New solvent-free organic synthesis using focussed microwaves, *Synthesis* **1998**, 1213-34.

P. Lidström *et al.*, Microwave assisted organic synthesis – a review, *Tetrahedron* **57** (2001) 9225-83.

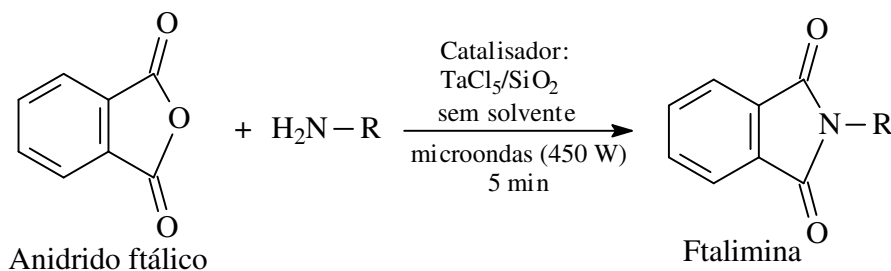
K. Bougrin *et al.*, Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **6** (2005), 139-67.

D.V. Kuznetsov *et al.*, Microwave Activation in Organic Synthesis, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **41** (2005), 1719-49

Monografia:

C. Oliver Kappe, *Alexander Stadler Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH **2005**

<sup>21</sup> S. Chandrasekhar, M. Takhi, G. Uma, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 8089-8092.



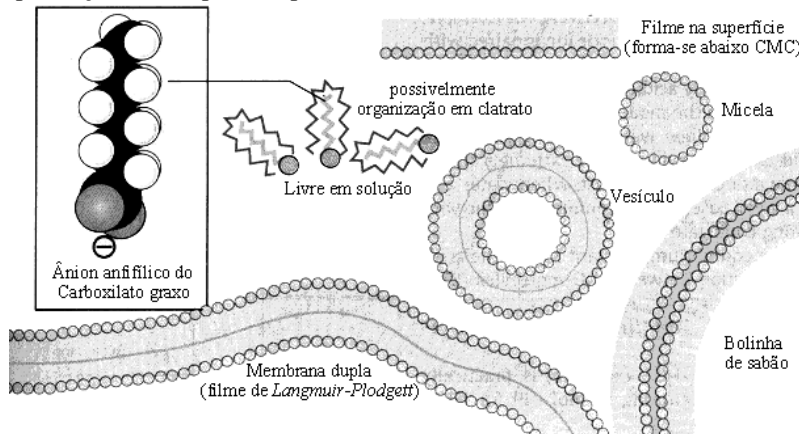
### 1.3.2 Reações dos ésteres e amidas

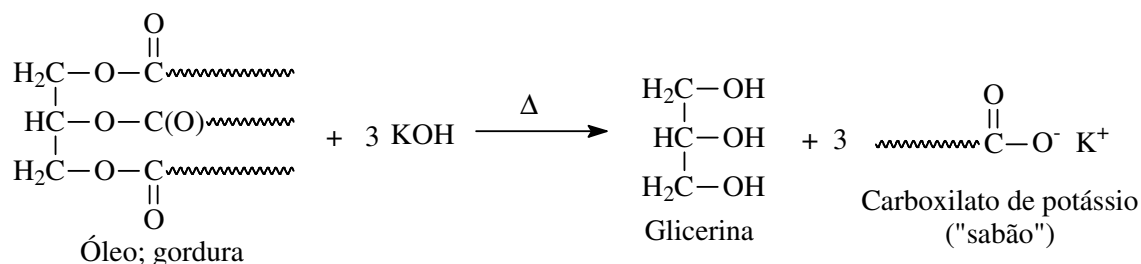
#### a) Saponificações de ésteres sob catálise básica.

A hidrólise de ésteres formando o ácido (ou seu sal) e um álcool é conhecida como saponificação. Isto vem da reação-mãe que a humanidade aplica desde a antiguidade, para produzir sabão, a partir de gordura animal, ao cozinhá-la junto com cinzas de madeira. O que realmente ocorre é a hidrólise básica do triglicerídeo de ácidos graxos, sob influência de KOH presente em alta concentração nas cinzas. Formam-se glicerina e os sais de potássio dos ácidos graxos. Os últimos, por terem uma “cabeça” polar e uma “cauda” apolar, mostram propriedades tensoativas. Elas acumulam-se na interface água/óleo de maneira bem direcionada e assim abaixam a tensão interfacial entre as fases repelidas. A presença de carboxilatos graxos pode levar até levar a emulsões estáveis <sup>22</sup>. Todos nós conhecemos e apreciamos este efeito compatibilizante, nos diversos atos de limpeza e higiene pessoal do dia-a-dia.

<sup>22</sup> Acima da concentração que é necessária para cobrir toda a interface plana, água/óleo ou água/ar, as moléculas do sabão procuram outras formas de organizar-se. A mais conhecida é a micela, isto é, esferas sub-microscópicas. A concentração limite inferior é chamada de CMC (concentração de micelas crítica). Micelas podem ou não, conter a fase repelida no seu interior e desta forma estabilizar a dispersão fina das duas fases repelentes, em forma de uma emulsão.

O seguinte gráfico contém as mais importantes formas de organização destes ânions anfílicos, em ambiente aquoso (sem a presença de óleo, para simplificar):

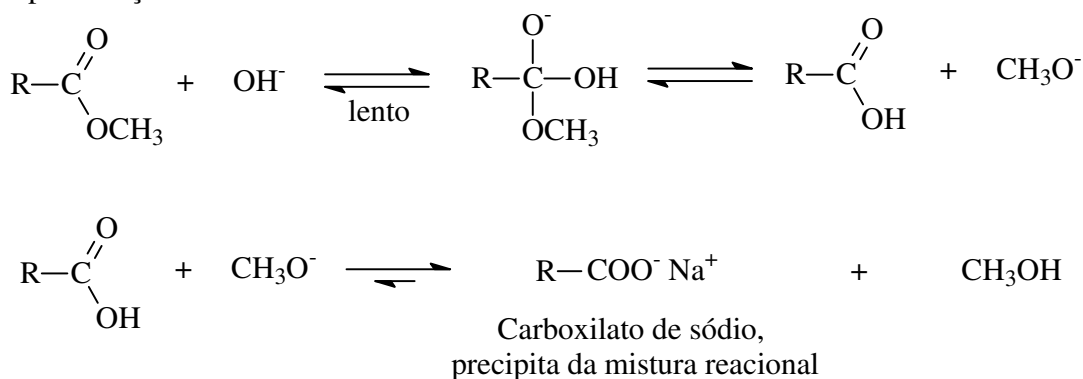




A saponificação alcalina de ésteres é uma das reações mais bem estudadas, tanto do mecanismo quanto das variações do substrato. A influência de substituintes X no anel aromático de ésteres do tipo X-Ar-CO-OR', particularmente, levou a uma sofisticação da reatividade em reações orgânicas, conhecida como "Equação de *Hammett*"<sup>23</sup> ou "linear free energy relationship"<sup>24</sup>. É uma tentativa de quantificar a influência dos efeitos indutivos, mesoméricos e estéricos<sup>25</sup>, sobre a reatividade carboxílica. Apesar de inúmeras tentativas (desde os anos 30 do século passado), porém não se conhece ainda uma expressão universal que relaciona, de maneira quantitativa e satisfatória, todos esses efeitos com a reatividade.

"Catalisador" mais usado nesta síntese é o hidróxido de sódio:

Saponificação do éster:



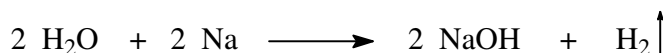
A última etapa deste mecanismo faz com que a reação seja praticamente quantitativa visto que o produto é removido do equilíbrio reacional. A velocidade da saponificação é  $v = k \cdot [\text{Éster}] \cdot [\text{OH}^-]$ , então depende das concentrações do éster e do hidróxido. A palavra "catalisador" foi escrita em aspas, por que o hidróxido, além de promover a reação de hidrólise, também é consumido - o que não está conforme à definição rigorosa de um catalisador.

<sup>23</sup> L.P. Hammett, Physical Organic Chemistry, Reaction Rates, Equilibria, and Mechanisms, McGraw-Hill, New York 1970.

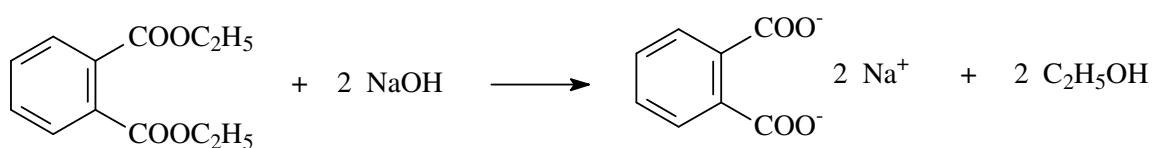
<sup>24</sup> Em uma revisão histórica-filosófica o trabalho de Hammett foi descrito como início da sub-disciplina "Físico-química orgânica": K.N. Houk, J.K. Lee, Pure&Appl.Chem. **69** (1997) 237-239 ou <http://www.iupac.org/publications/pac/1997/pdf/6902x0237.pdf>

<sup>25</sup> R.W. Taft Jr., J. Am. Chem. Soc. **74** (1952) 3120-3128; *ibid* **75** (1953) 4231-4238.

Um exemplo com relevância prática no laboratório é a saponificação do éster ftalato de dietila com sódio metálico, um método rápido para se obter etanol absoluto, em pequena escala. O etanol proveniente da destilação (de 92 a 96%; o restante é água) é tratado com sódio metálico, na presença do éster etílico. A água presente na mistura azeotrópica reage mais rapidamente do que o etanol, devido sua elevada acidez:



O sódio deve ser acrescentado aos poucos (perigo de incêndio!) e excesso deve ser evitado. Já o hidróxido de sódio produzido por esta reação "catalisa" a saponificação do éster, liberando etanol:



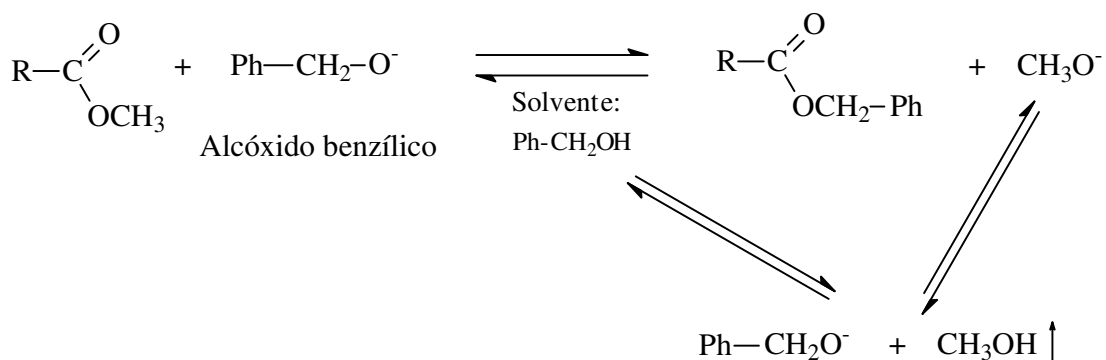
Ftalato de dietila

Desta forma, o ponto azeotrópico do álcool hidratado pode ser superado com facilidade e a água removida quantitativamente.

b) Transesterificações sob catálise básica.

De maneira semelhante à saponificação funciona a transesterificação em álcool, sob adição de alcóxido. As quantidades da base não precisam ser estequiométricas, pois em cada etapa se reforma um íon de alcóxido. Afinal tem-se um equilíbrio ácido-base que reforma o mesmo tipo de alcóxido que tinha no início.

Exemplo:



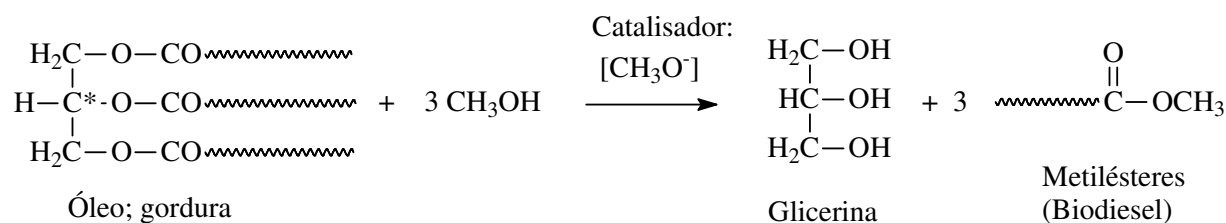
O equilíbrio desta reação pode ser deslocado para a direita, desde que um dos produtos é removido sucessivamente da mistura reacional. No caso de ésteres de metila com ponto de ebulição alto, se oferece a remoção contínua do co-produto, o metanol, ao trabalhar a temperaturas elevadas ( $\approx 80^{\circ}\text{C}$ ). Mais usado é, portanto, o metóxido de sódio (ou potássio).



O metóxido é também o catalisador atualmente mais usado na produção de **biodiesel**<sup>26</sup>, por vários motivos:

- é barato,
- é mais eficaz do que o hidróxido,
- não arrasta muita umidade,
- promove a compatibilidade entre a fase polar e a gordura,
- produz poucos ácidos graxos livres,
- produz poucos resíduos que causam corrosão nos motores a combustão.

O metóxido usado neste processo podemos realmente chamar de catalisador, por que o reagente em si para a transesterificação é o metanol, enquanto o consumo do metóxido fica apenas em torno de 5 a 10% do metanol.



A matéria prima desta reação é gordura, que pode ser de origem animal ou vegetal. No caso da procedência animal, os ácidos graxos principais são: ácido palmítico, ácido esteárico (ambos têm cadeias carbônicas saturadas) e o ácido oléico (contém uma dupla-ligação  $C=C$ )<sup>27</sup>. No caso de óleos vegetais, o teor em ácidos graxos com múltiplas insaturações é elevado. A maioria dos ácidos graxos tem 14, 16 ou 18 - de qualquer maneira um número par de carbonos.

Em geral se observam os seguintes padrões: quanto mais saturadas as cadeias carbônicas, mais alto o ponto de fusão da gordura (e também dos demais ésteres). Bastante alto, por exemplo, é o ponto de fusão do sebo de boi, por ser altamente saturado. Um passeio no açougue revela que sebo de boi, a temperatura ambiente, é sólido. Esse é o motivo principal de a matéria graxa não achar aplicação direta como combustível em motores a diesel.

Os metilésteres dos ácidos graxos, por outro lado, têm qualidades físico-químicas bastante semelhantes ao diesel de origem mineral (petróleo), ou seja, têm pontos de fusão em torno de -30 °C. Uma vez efetuada a transesterificação, o biodiesel proveniente de gordura saturada é até melhor do que da insaturada, devido à menor tendência para formar resíduos resinosos (polimerização radicalar de alquenos, ver p. 158) e também, à maior estabilidade frente auto-oxidação (p. 91). As reações silenciosas com o oxigênio do ar - condições que se têm nos armazéns do biodiesel - levam à quebra da cadeia carbônica, nos locais da insaturação. Oxidação subsequente dos aldeídos finalmente leva aos ácidos carboxílicos livres, por sua vez altamente indesejados por serem produtos resinosos e corrosivos que podem danificar as partes metálicas e as mangueiras e vedações de borracha do motor.

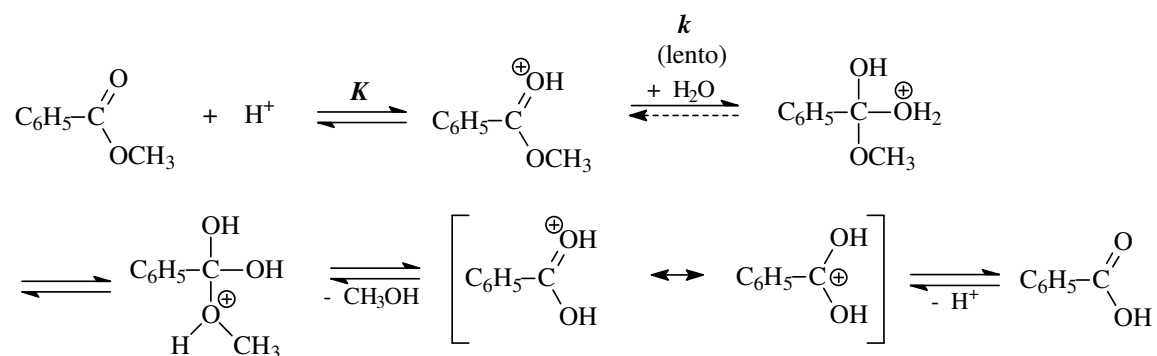
<sup>26</sup> *G.Knothe, J.Krahl, J.V.Gerpen, L.P.Ramos*, Manual de Biodiesel, Edgard Blücher, São Paulo **2008**

<sup>27</sup> Uma curiosidade: evidentemente o carbono 2 na parte da glicerina é um centro assimétrico, caso estiver esterificado com três diferentes cadeias carbônicas (este geralmente é o caso). Mesmo assim, a gordura natural não gira a luz polarizada no polarímetro. Isso se deve às longas distâncias entre o centro assimétrico e as unidades estruturais que causam a diferença.

Portanto, o biodiesel de qualidade tem que ser aditivado, por antioxidantes (fenóis), entre outros <sup>28</sup>.

### c) Saponificação, esterificação e transesterificação, sob catálise ácida

Os catalisadores ácidos mais usados para a saponificação de ésteres são o ácido trifluoracético (TFA) e o ácido fluorídrico. O mecanismo pode ser formulado em cinco etapas, todas elas reversíveis e equilibradas.



A primeira reação se equilibra rapidamente. Sua constante de equilíbrio é

$K = \frac{[\text{ÉsterH}^+]}{[\text{Éster}] \cdot [\text{H}^+]}$ ; ao empregar um excesso de água pode-se formular a equação cinética da reação global como:

$$v = k \cdot [\text{ÉsterH}^+] = k \cdot K \cdot [\text{Éster}] \cdot [\text{H}^+].$$

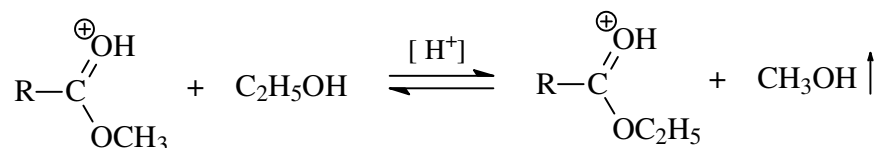
Enquanto a reversibilidade da saponificação básica, descrita mais em cima, foi impedida pela insolubilidade do carboxilato, a saponificação ácida é livremente reversível. Isto significa que a reação se desloca à direção reversa, ao trabalhar:

- com um excesso de álcool; ou
- removendo a água produzida.

Estas, ao mesmo tempo, são as medidas a serem tomadas para a esterificação, sob catálise ácida.

A transesterificação, já mencionado no item anterior, segue os mesmos princípios: o álcool liberado deve ser sequestrado continuamente.

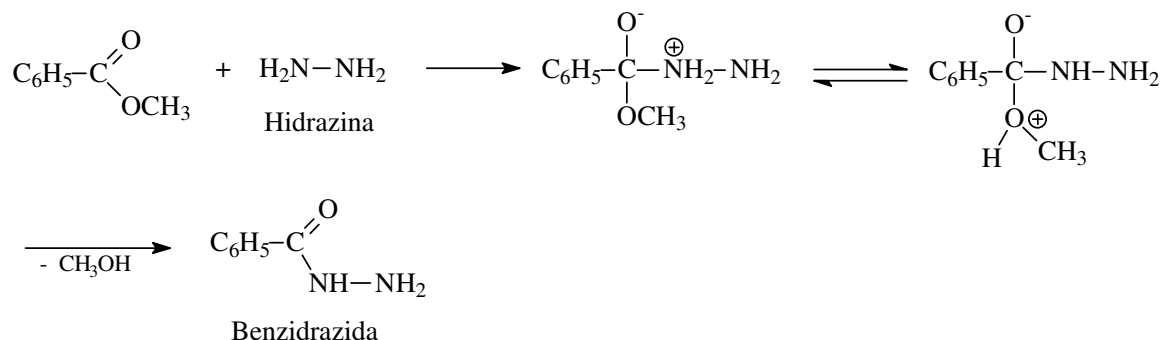
<sup>28</sup> Uma descrição qualitativa dos aditivos no biodiesel se encontra na página da Degussa AG, líder mundial no setor. <http://www.degussa-biodiesel.com/>



Este tipo de transesterificação é o método principal na produção de poliésteres (o mais produzido é o PET), a partir de um diéster, dietílico ou dimetílico, e um diol em excesso. Importante na produção de poliésteres é a separação de qualquer umidade - quer como impureza dos reagentes, quer como sub-produto da esterificação. Somente sob a condição de separação rigorosa da água se consegue massas molares elevadas, uma pré-condição para um material de construção de alta qualidade (módulos, resistência ao impacto e resistência química altos).

Por outro lado, o método é pouco aceito (ainda) na produção de biodiesel, principalmente devido aos custos elevados de ácidos, que devem ser bastante fortes, ao mesmo tempo compatíveis com a matéria graxa. Em geral se mantém a incompatibilidade das fases - aquosa e orgânica - durante todo o processo da transesterificação ácida, enquanto a catálise básica (ver último item) sempre produz, em pequenas quantidades, carboxilatos dos ácidos graxos, comumente conhecidos como "sabões". Agora entendemos porque catalisadores básicos promovem a compatibilidade entre as fases da mistura reacional e, em consequência, levam a um aumento da velocidade da reação. Além destes, são os ácidos que causam os maiores estragos nas partes metálicas devido à corrosão - tanto no reator da fábrica do biodiesel quanto no motor de combustão.

d) Formação da hidrazida, a partir da hidrazina <sup>29</sup>:

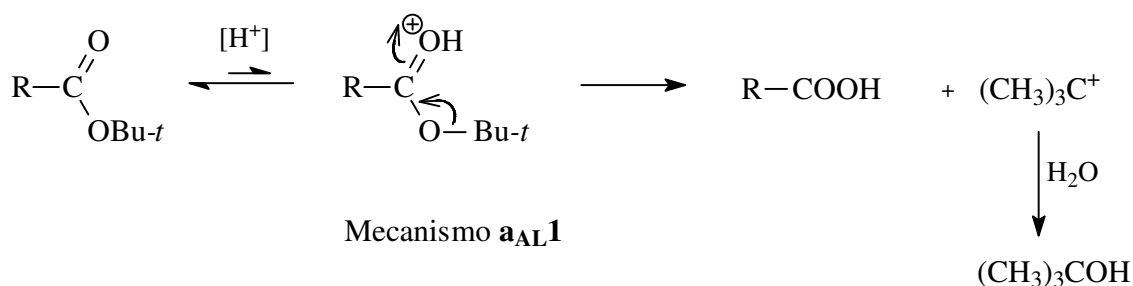


O segundo grupo -NH<sub>2</sub> da hidrazina também pode reagir com um éster. Isto acontece, especialmente ao gotejar solução de hidrazina sobre o éster, em geral, ao empregar um excesso do éster. Essa segunda reação da hidrazina é mais pronunciada ainda quando substituímos o éster para o cloreto do ácido carboxílico.

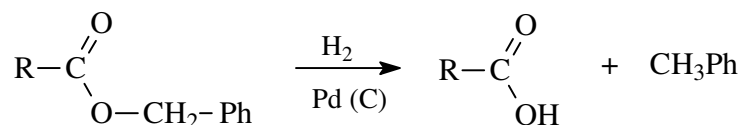
<sup>29</sup> Não se deve confundir com a **hidrazona**, que é o produto de condensação entre hidrazina e uma cetona/aldeído. Por exemplo, a 2,4-dinitrofenilhidrazona,  $\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-(\text{C}_6\text{H}_3)(\text{NO}_2)_2$ , usada com finalidade de caracterizar aldeídos e cetonas pelo ponto de fusão (ver também p. 403)

## e) Ésteres como grupos protetores

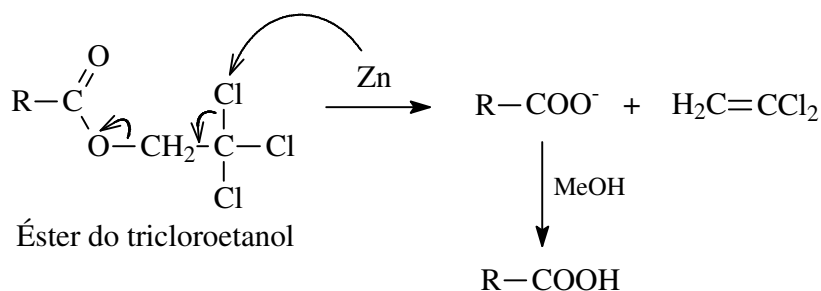
A saponificação ácida e também a básica de ésteres “comuns” requer condições bem rigorosas, tanto de pH quanto de temperatura. Este fato limita o uso de ésteres como grupos protetores na síntese orgânica, onde uma das precondições é a fácil remoção do protetor após a reação desejada em outra parte do substrato. Entretanto, existe um número limitado de ésteres que podem ser quebrados em seus componentes, sob condições mais suaves, seguindo mecanismos especiais. Um destes é o éster de *t*-butila que se mostra estável em ambiente básico, mas é facilmente hidrolisado em ambiente ácido. O cátion *t*-butílico tem estabilidade suficiente para ser abandonado pelo éster protonado.



Os seguintes ésteres podem ser quebrados sob condições mais brandas ainda. Nestes casos é melhor evitar a expressão "saponificação" - uma vez que um dos produtos destas reações não representa mais um álcool. Em ambos os casos aplicam-se condições redutoras seletivas. Note-se que o último éster pode ser usado como protetor, até na presença de duplas ligações C=C no substrato, porque o zinco não ataca olefinas:



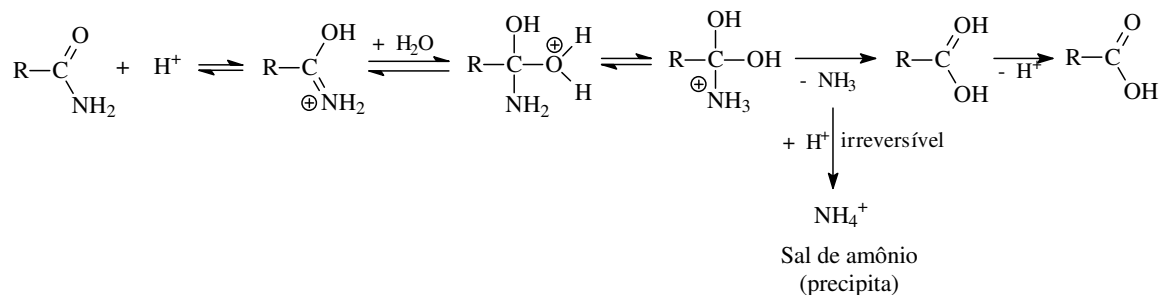
Éster benzílico



Assim, os ésteres servem como protetores, particularmente de ácidos carboxílicos, somente em segunda linha para alcoóis.

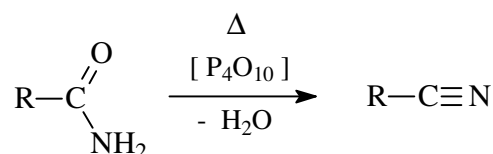
### f) Saponificação de amidas

A saponificação de amidas pode ser conduzida, em analogia aos ésteres, em meio alcalino ou ácido. Porém, deve-se dar preferência à catálise ácida porque ela se torna irreversível, por causa da formação do sal na última etapa da reação.



### g) Nitrilas a partir de amidas

A formação de nitrila a partir de amidas, funciona na presença de agentes dessecantes fortes:



Ela é de execução mais fácil do que a reação “reversa” desta, a hidrólise das nitrilas, conforme descrita a seguir.

## 1.3.3 Reações das nitrilas

### a) Reações das nitrilas com nucleófilos fracos

#### Hidrólise para amidas ou ácidos carboxílicos

A hidrólise ocorre em duas etapas, primeiro para a carboxamida, depois para o carboxilato/ácido carboxílico. Pode ser catalisada, tanto por bases (caminho comum) quanto por ácidos fortes. Embora este ser muitas vezes o acesso preferido para os ácidos carboxílicos, a aplicabilidade desta reação tem certas restrições e desvantagens.

A restrição geral é um rendimento moderado a baixo, que se deve à etapa subsequente da síntese: a neutralização dos catalisadores, tanto dos ácidos quanto dos básicos. Formam-se sais pouco solúveis em larga escala, acompanhados por reações paralelas e efeitos de poluição do produto sólido.

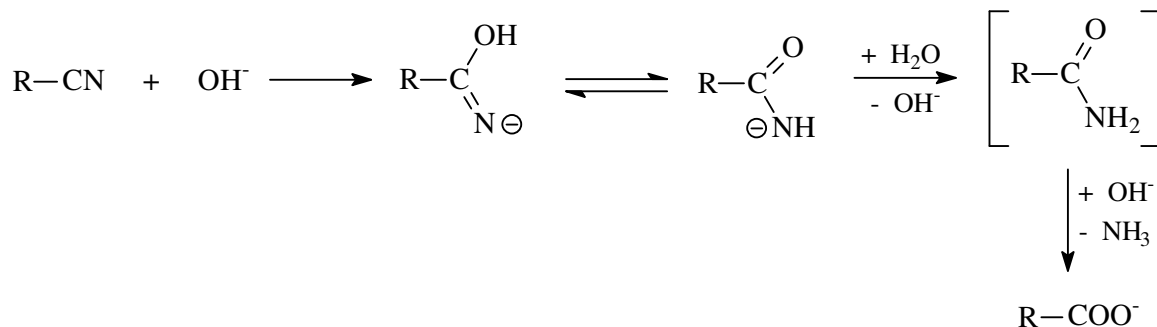
Além disso, a reação não pára na etapa da amida. Uma comparação das hidrólises de acetonitrila e acetamida, ambas com cinéticas de segunda ordem sob catálise de hidróxido, mostraram velocidades bem comparáveis. A decomposição da acetonitrila é até um pouco mais lenta:

$k_{[\text{OH}^-]} = 1,6 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para a acetonitrila e  $k_{[\text{OH}^-]} = 7,4 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para a acetamida.

Significa que não é possível obter-se a acetamida sendo um produto puro. Além disso, os

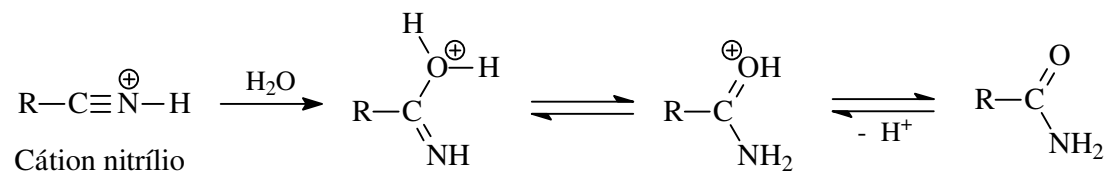
valores absolutos destas constantes documentam uma reação lenta. Temperaturas altas e prolongadas (2 dias, sob refluxo) são necessários, para obter-se um rendimento aceitável. Enfim, a saponificação alcalina não ocorre com facilidade. Um exemplo da sua aplicação é a terceira etapa da síntese de *Kolbe*, descrita na p. 367.

Caminho da saponificação alcalina:



Reagentes de baixo caráter nucleofílico necessitam então da ativação do grupo nitrila. Neste sentido funciona a saponificação ácida da nitrila. Também ela é afetada por inerentes desvantagens, porque pode ocorrer uma reação paralela: como a hidrólise é de caráter exotérmico, então necessita de um controle rigoroso da temperatura, se não formam-se excessivamente polímeros<sup>30</sup>.

Caminho da saponificação ácida:



Na parte inicial deste caminho, verificamos que a protonação ao nitrogênio tem um efeito ativador frente ao nucleófilo fraco, a água, porque aumenta a polarização  $\delta^+$ , no carbono do grupo nitrila. A variedade dos catalisadores para reações de nitrilas com nucleófilos fracos é grande. Na maioria dos casos, usa-se um ácido mineral forte como catalisador.

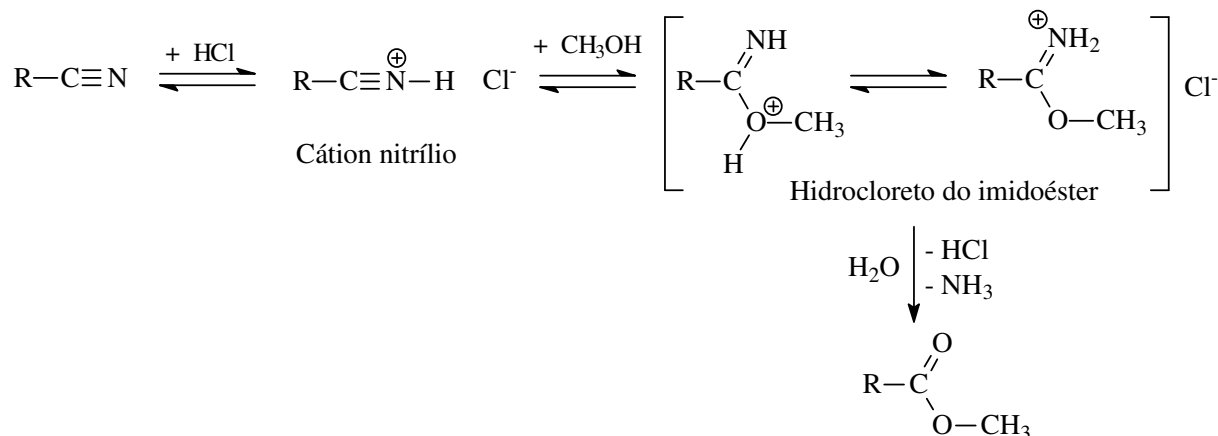
A escolha entre os dois métodos, catálise básica ou ácida, depende dos demais substituintes no substrato, que podem ser sensíveis ou mudar a reatividade da nitrila, sob a influência destes catalisadores. Para a maioria dos outros grupos funcionais, um ambiente fortemente ácido é mais prejudicial (por exemplo, acetais ou amina, ver pp. 388 e 394).

Reação de nitrilas com alcoóis

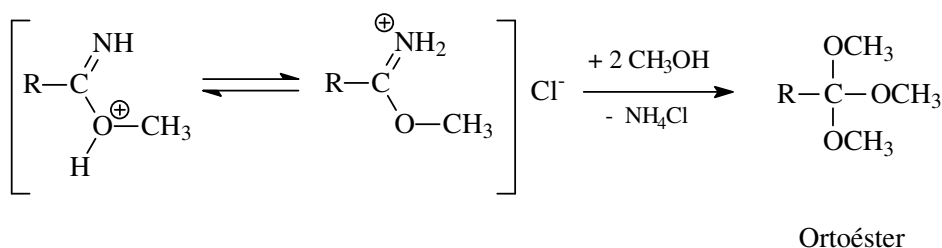
Bastante divulgadas são as reações de nitrilas com alcoóis, sob catálise de HCl, que se conhecem com **reações de Pinner**. O imidoéster que resulta desta adição aproveita da estabilização pelo HCl. Ele pode até ser isolado, mas apenas em forma do cloridrato (também chamado de hidrocloreto).

<sup>30</sup> Revisão: V.Yu. Kukushkin, A.J.L. Pombeiro, Inorg. Chim. Acta **358** (2005) 1-21.

Por exemplo, a reação da nitrila com metanol ocorre de preferência sob catálise de HCl-gás a seco.



Ao aplicar um excesso de metanol pode-se formar o **ortoéster**:



Esta é a estratégia mais usada para conseguir a classe dos ortoésteres. O ortoéster do ácido fórmico é usado como reagente para produzir cetais e acetais (ver item 5.5.6), em casos onde uma reação direta do álcool com a cetona/aldeído fica difícil. Quando exposto ao reagente de *Grignard*, abre-se o caminho de acessar aldeídos (p. 420). Além disso, os ortoésteres têm certa importância como grupos protetores para o grupo carboxílico, porque são altamente estáveis em ambiente alcalino, mas hidrolisam facilmente ao ser expostos a ácidos diluídos, liberando o ácido carboxílico e três moléculas de álcool.

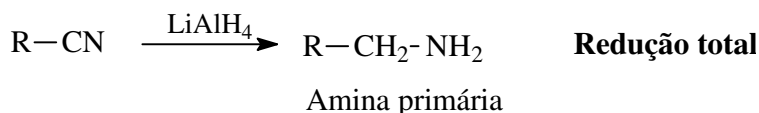
#### b) Reações das nitrilas com nucleófilos fortes

Nitrilas (uma vista geral, tanto sobre as sínteses das nitrilas quanto suas reações, encontra-se no anexo 2 deste livro) são bastante estáveis e, portanto, pouco reativas. As reações no grupo  $-\text{C}\equiv\text{N}$  evidentemente não ocorrem com a mesma facilidade que nos demais derivados do ácido carboxílico. Isto se vê, por exemplo, no próprio ânion cianeto (= pseudo-haleto <sup>31</sup>) que funciona como nucleófilo, sem perder sua tripla ligação.

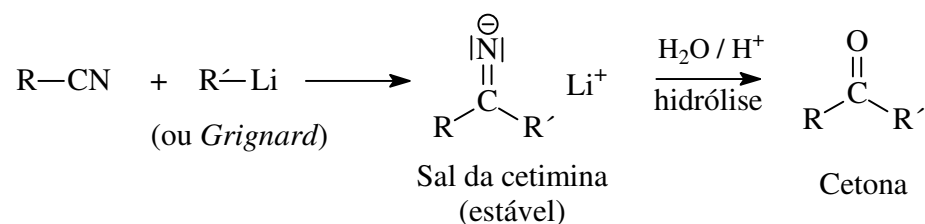
<sup>31</sup> A expressão "pseudo-haleto" vem da inorgânica e se deve à certa semelhança química entre os ânions complexos, tais como  $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{NCO}^-$ , e os ânions simples de F, Cl, Br e I. Sendo assim, os sais de  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}_2^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$  e  $\text{Tl}^+$  são pouco solúveis. Além disso, todos esses ânions funcionam como ligantes em complexos estáveis de metais de transição. Com exceções existem também dímeros moleculares ( $\text{X}_2$ ) destas espécies.

Porém, nucleófilos fortes, tais como o hidreto ou um carbânion, conseguem reagir diretamente com o carbono do grupo nitrila.

Reação com hidreto (compare p. 596):



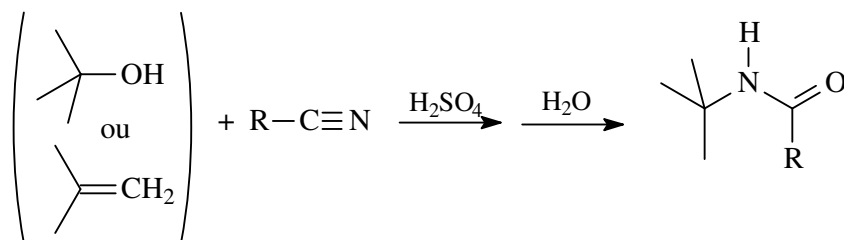
Reação com carbânion (ver também p. 598):



O segundo exemplo é uma síntese bem útil para cetonas. A nitrila somente reage com um carbânion; a entrada de um segundo carbânion (como, por exemplo, está o caso nos ésteres) é impedida por causa da carga negativa do complexo intermediário. Por esta razão não há necessidade de se manter quantidade estequiométrica exata do reagente organometálico. Qualquer excesso será imediatamente destruído na última etapa, a hidrólise.

### c) Reação das nitrilas com eletrófilos: a reação de Ritter

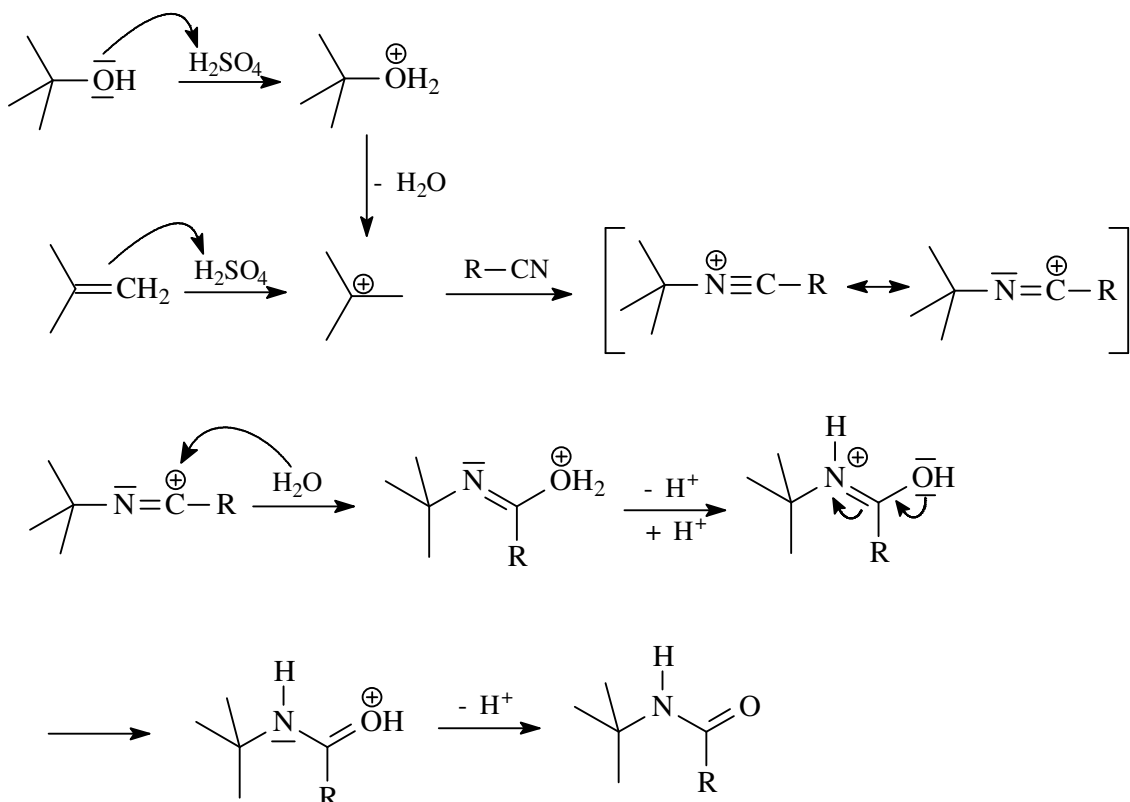
A reação de *Ritter* é um método bastante simples para se obter amidas a partir de nitrilas.



Porém, é necessário um meio fortemente ácido, o que certamente limita o espectro das aplicações deste procedimento simplificado (em inglês muitas vezes referido como “one pot reaction”), especialmente quando haver outros grupos funcionais na molécula do substrato (isto é, restrições similares à reação de *Nef*, p. 517, à alquilação de *Friedel-Crafts*, p. 287 e à redução de *Clemmensen*, p. 592). O segundo reagente nesta reação pode ser um alqueno ou um álcool a partir dos quais se forma um carbocátion. Este por sua vez é um eletrófilo bastante forte que ataca o nitrogênio do grupo nitrila<sup>32</sup>:

<sup>32</sup> K. L. Reddy, Tetrahedron Lett. **44** (2003) 1453.





Como este mecanismo exige a formação de um carbocátion, a reação de *Ritter* não é viável com alcoóis primários cujo carbocátion não tem estabilidade suficiente. Implica também que o grupo alquila no nitrogênio do produto amida, sempre é ramificado, isto é,  $\text{C}_{\text{sec.}}-\text{N}$  ou  $\text{C}_{\text{terc.}}-\text{N}$ .

Uma outra restrição: alcoóis aromáticos (por exemplo, o álcool benzílico) também não funcionam no sentido da reação de *Ritter*, já que outras reações do tipo alquilação de *Friedel-Crafts* ocorrem mais rapidamente, no anel aromático.

Uma variação bastante utilizada, por outro lado, é a reação com ácido cianídrico, que fornece a formamida. Devido à sua alta toxicidade deste gás essa síntese somente deve ser executada em autoclave!

### 1.3.4 Reações dos carboxilatos.

Ao ser atacado por um nucleófilo forte, qualquer derivado do ácido carboxílico da lista na p. 342 reage. Muitas vezes o derivado menos eletrofílico de todos, o carboxilato, ganha preferência neste tipo de adição nucleofílica.

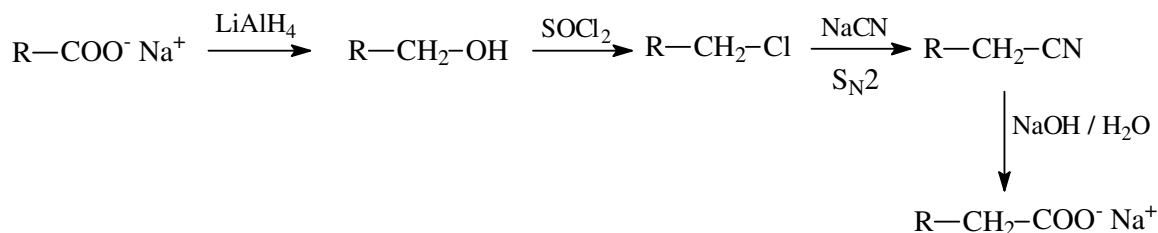
#### a) Reação com $\text{LiAlH}_4$

O hidreto,  $\text{H}^-$ , é um dos melhores nucleófilos que existem. Sua basicidade e polarizabilidade são bastante altas, seu volume é pequeno e os solventes tipicamente usados (éteres) não conseguem solvatá-lo (compare os critérios da nucleofilia, p. 36). A reação

com  $\text{LiAlH}_4$  funciona bem com todos os derivados do ácido carboxílico. Como o número de oxidação do carbono carboxílico cai de +3 para -1, então trata-se formalmente de uma redução (ver item 8.9). Resulta um álcool ou uma amina – em dependência do derivado carboxílico usado.

Esta redução de carboxilatos tem certo valor preparativo, porque representa a primeira etapa na síntese de *Kolbe*, para extensão da cadeia carbônica por um carbono.

Alongamento da cadeia carbônica em carboxilatos, segundo *Kolbe*:

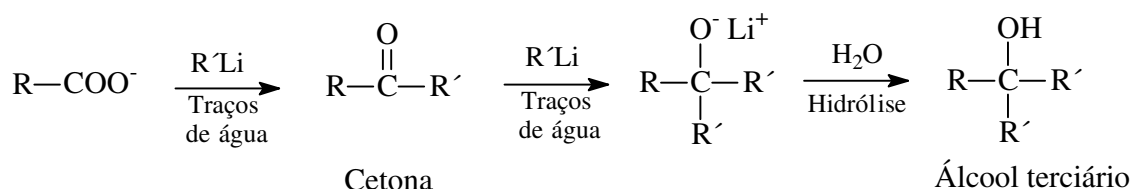


#### b) Compostos organo-lítio

Nos últimos anos os reagentes clássicos de *Grignard* ( $\text{R-MgX}$ , ver p. 416) vêm sido cada vez mais substituídos pelos compostos organo-lítio. As velocidades e os rendimentos muitas vezes aumentam, enquanto o número de reações paralelas diminui (ver p. 424).

Os carbânions proporcionados pelos compostos organo-lítio representam, em analogia ao hidreto, excelentes nucleófilos. Também eles levam a uma redução do número de oxidação, de +3 para -1 (exceção somente as nitrilas:  $\text{NOX} +3$  para +1; ver p. 364) no carbono carboxílico. Portanto, a reação pode ser chamada de "adição redutiva". Observe que traços de água catalisam esta reação.

Mostrado isso na adição de  $\text{R}'\text{Li}$  ao carboxilato:



### 1.3.5 Desvios do mecanismo padrão da substituição em compostos carboxílicos

#### O mecanismo $\text{E} \rightarrow \text{A}$

Todas as reações do tipo  $\text{S}_{\text{N}}$  discutidas por enquanto, seguiram mecanismos onde a primeira etapa foi a adição do nucleófilo, seguida pela eliminação do grupo abandonador, ou seja,  $\text{A} \rightarrow \text{E}$ . Em alguns exemplos a segunda etapa, a eliminação, até ficou ausente (ver logo acima). Sem dúvida alguma, este é o mecanismo padrão da substituição em ácidos carboxílicos, em geral no grupo carbonila. Importante para esta sequência reacional é:

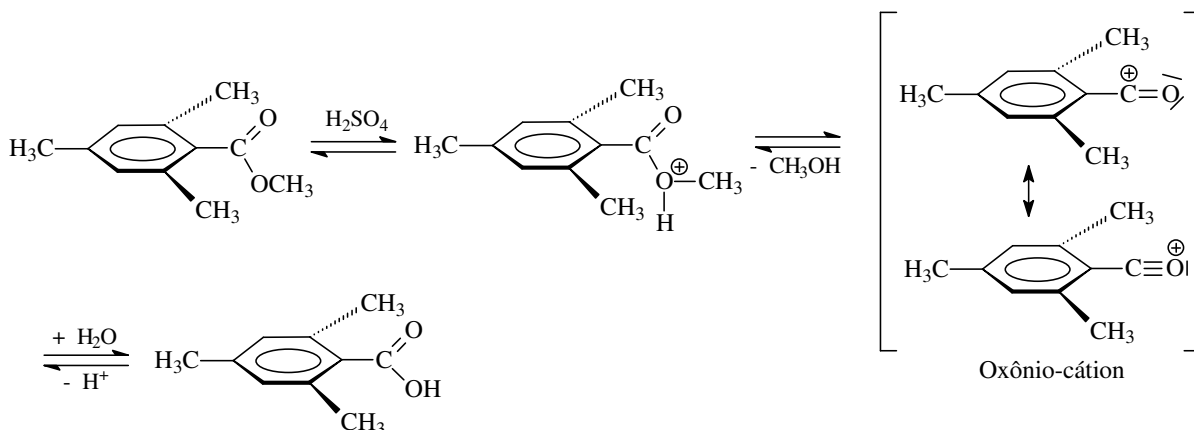
1. O acesso livre do nucleófilo ao carbono carboxílico,

- Os quatro grupos, ligados no carbono  $sp^3$  do complexo intermediário, não tenham alto impedimento estérico. Esses dois primeiros argumentos quase sempre são amarrados um a outro.
- O grupo R no substrato R-COX seja um grupo retirador de elétrons; isso aumenta a polarização positiva do carbono carboxílico e facilita o recebimento do nucleófilo.
- Alternativamente, pode-se usar um nucleófilo muito poderoso que consegue atacar, até num carbono pouco positivado.

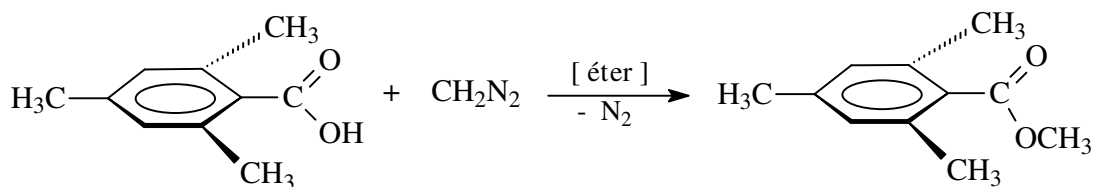
Existe um número limitado de compostos que se desviam do padrão, procurando caminhos da “segunda linha” (quer dizer, energeticamente mais exigente do que  $A \rightarrow E$ ).

É a alta exigência espacial mencionada no ponto 2 que impede o mecanismo  $A \rightarrow E$  no caso do ácido carboxílico do mesitileno e seus derivados (ver esquema a seguir). Os grupos *o*-metilas do anel impedem a entrada de mais um vizinho no carbono do grupo carboxílico. A molécula está bem blindada contra um ataque nucleofílico (o que corresponde ao ponto 1 acima). Além disso, o anel aromático é rico em elétrons, então é fornecedor de elétrons (ponto 3 da lista). Desta forma promove a formação de um cátion intermediário após a exclusão do metanol. Somente depois entra o nucleófilo fraco em ação: a água (ponto 4 da lista).

Enfim, a hidrólise deste éster não ocorre facilmente, porém pode ser forçada com  $H_2SO_4$  bastante concentrado. O mecanismo é  $E \rightarrow A$  (compare p. 342).



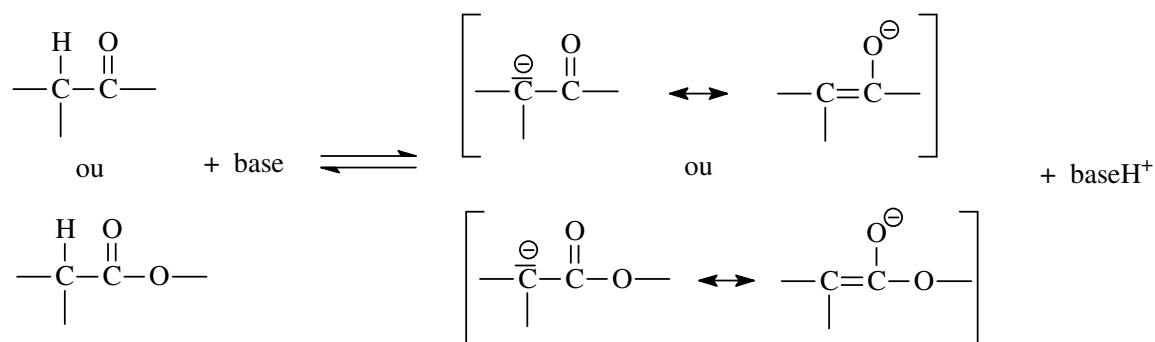
As mesmas considerações valem para a esterificação deste ácido livre, ou seja, a reação reversa da hidrólise. Ela não pode ser estabelecida por um álcool nem por um alcóxido, mas sucede favoravelmente com diazometano (sobre as reações do diazometano, ver p. 780; sua produção a partir do *Diazald*, ver p. 774):





## 1.4 Reações no carbono em posição $\alpha$ ao grupo carboxila

Os grupos carbonila (C=O) e carboxila (C(=O)O) são considerados **retiradores de elétrons** (ver p. 305). Ele exerce os efeitos **-I** e **-M** sobre seu carbono vizinho (as definições destes efeitos, ver p. 305). A consequência é uma acidez elevada da ligação C-H, em posição  $\alpha$ . Isto se deve à estabilização do produto desta desprotonação, ou seja, da base correspondente, que é formalmente um carbânion. Podemos ver o composto carbonilado com grupo CH em posição  $\alpha$ , sendo um “pseudo-ácido”(p. 516).



Uma importante classe de reações é a condensação de ésteres (p. 442) e outros compostos com grupo carbonila. Por causa da grande importância preparativa, um capítulo inteiro (cap. 6) é dedicado à sua discussão. Ela se baseia na formação do enolato que só é possível por causa da acidez, mencionada acima.

Portanto, neste capítulo serão apenas apresentadas

- As eliminações que fornecem o ceteno;
- As degradações da cadeia carbônica por uma unidade metilênica;
- A adição iônica de bromo à posição  $\alpha$  em ácidos carboxílicos (reação de *Hell-Volhard-Zelinsky*).

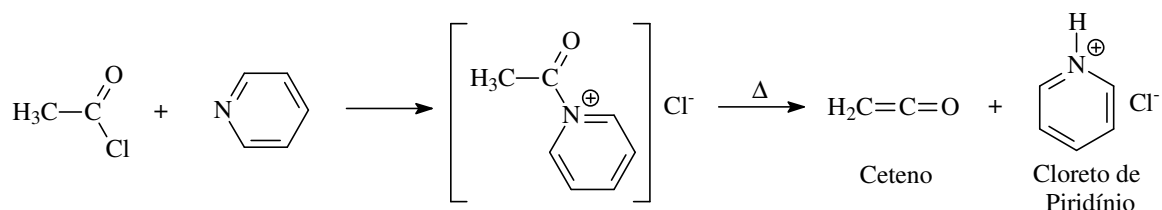
As reações radiculares, inclusive a quebra no carbono  $\alpha$  que decorre no espectrômetro de massas, ver p. 102.

### 1.4.1 Formação de cetenos

Certamente, ninguém jamais tinha um ceteno em mãos, porque esta espécie é muito reativa. Falamos de espécies com a unidade estrutural C=C=O, que é formalmente o anidrido intramolecular do ácido carboxílico. Sua caracterização vem logo a seguir (p. 373).

#### a) Cetenos a partir de cloretos de ácidos carboxílicos

Esta síntese requer a adição de uma base, sendo piridina a mais usada. Mas também funciona com aminas alifáticas terciárias. Após de tudo que foi falado no cap. 5.2, é evidente que essa base não deve ter boas qualidades nucleofílicas.



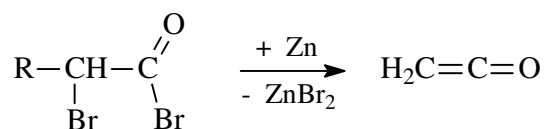
Ao tiver uma molécula com dois grupos cloretos de carbonila, pode-se esperar ciclização (síntese de *Blomquist*, ver p. 457).

**Lembre-se:** a mistura do cloreto de acila com piridina é um dos melhores reagentes para esterificações (ver p. 350), que neste exemplo seria uma "acetilação"<sup>33</sup>.

Apesar de ser este o método de obtenção mais comum, existem também outras estratégias para se obter cetenos:

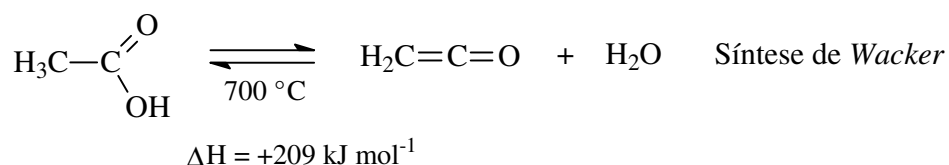
#### b) Cetenos segundo *Staudinger*

O substrato desta síntese, o brometo de  $\alpha$ -bromoacila, é de fácil obtenção, a partir da reação de *Hell-Volhard-Zelinsky* (ver p. 379). Em comparação à síntese com o cloreto de acila, a síntese de *Staudinger* funciona a temperaturas mais brandas, porém, certos grupos funcionais no substrato podem sofrer redução sob estas condições (remoção de grupos fenólicos, pp. 581 e 586; óxidos de enxofre, p. 603; síntese de *Reformatsky*, pp. 379 e 487).

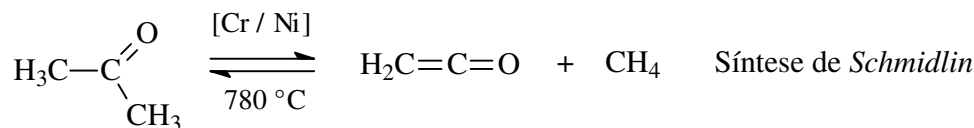


#### c) Pirólise do ácido acético (*Wacker*) ou da acetona (*Schmidlin*)

Estas reações são eliminações *cis* que pertencem às reações eletrocíclicas (pp. 140 e 195).



De maneira análoga:



A acetona, ao passar por uma espiral quente de cromo-níquel, se decompõe em ceteno e metano, com bons rendimentos. O equipamento especial é conhecido como "lâmpada de

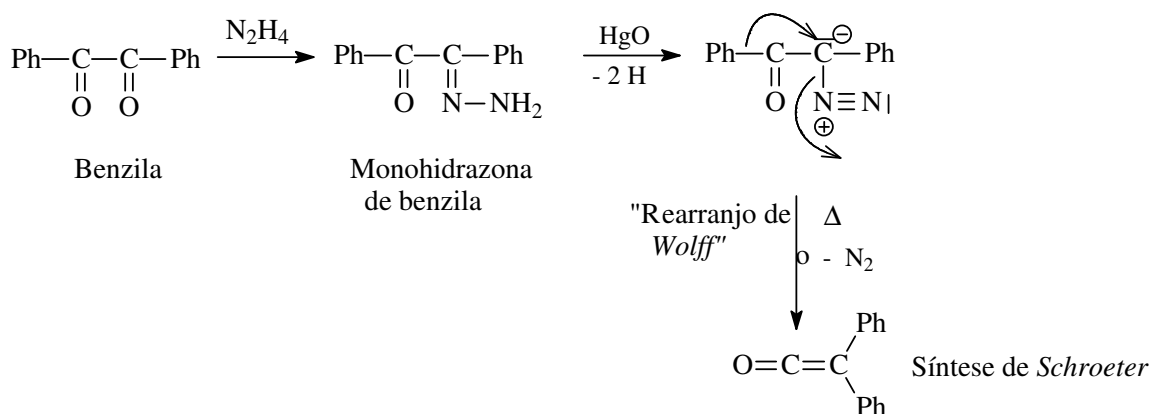
<sup>33</sup> "Acilação" é a expressão para a reação com o grupo  $\text{R}-(\text{C}=\text{O})-$ , em geral.

"Acetilação", no entanto, denomina a reação com o grupo  $\text{H}_3\text{C}-(\text{C}=\text{O})-$ .

ceteno”. A mistura dos gases que sai desta é lavada com acetona fria a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Assim, o metano pode ser eliminado da mistura; embora o  $\text{CH}_4$  seja uma molécula bastante inerte, essa etapa não deve ser dispensada, devido ao caráter reversível desta síntese.

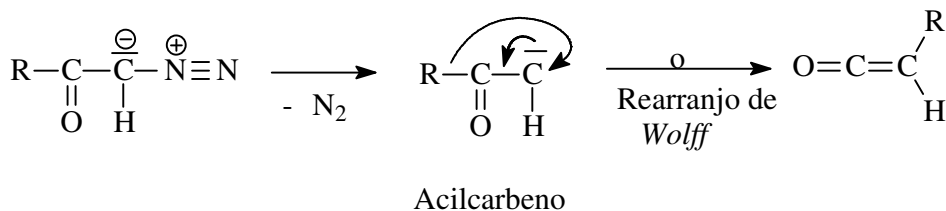
#### d) Pirólise de diazocetonas

A partir da benzila (síntese ver p. 449) se consegue com quantidades sub-estequiométricas de hidrazina a mono-hidrazona. Segue uma etapa de oxidação seletiva da hidrazona a partir da qual uma molécula de  $\text{N}_2$  pode ser abstraída, liberando um carbeno. Como carbenos são espécies extremamente instáveis (apenas 6 elétrons na camada de valência do carbono), a última etapa desta síntese é um rearranjo no carbono com sexteto eletrônico, chamado rearranjo de *Wolff* (ver a discussão dos demais rearranjos na p. 371). Esta síntese, segundo *Schroeter*, fornece o difenilceteno.



Podem-se obter cetenos em geral (sem a restrição de ter dois grupos fenilas), com a seguinte estratégia:

O material de partida é uma diazocetona que é acessível via síntese de *Arndt-Eistert* (cloreto de acila mais diazometano, ver p. 781; outros compostos  $\alpha$ -diazocarboxílicos, ver pp. 776 e 779). A temperaturas elevadas, especialmente na presença de catalisadores metálicos, as diazocetonas podem perder nitrogênio,  $\text{N}_2$ . O produto desta etapa é um acilcarbeno que tem um sexteto de elétrons no carbono. Conforme discutido mais extensamente na p. 376, esta situação provoca um rearranjo, no caso, o rearranjo de *Wolff*.



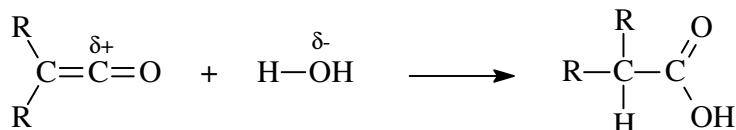
### 1.4.2 As propriedades dos cetenos

O manuseio dos cetenos requer certo cuidado. O experimentador deve estar ciente de que o próprio ceteno,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , é um gás ( $T_{\text{eb.}} = -56^{\circ}\text{C}$ ) muito tóxico e cancerígeno. A

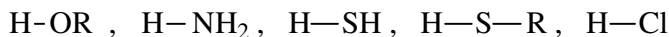
molécula é muito reativa - uma característica que também foi observada na comparação de dienos acumulados com dienos isolados (ver p. 125).

Os cetenos podem ser vistos como os derivados mais reativos do ácido carboxílico. Eles adicionam muitos grupos HX na sua dupla ligação C=C.

Por exemplo:

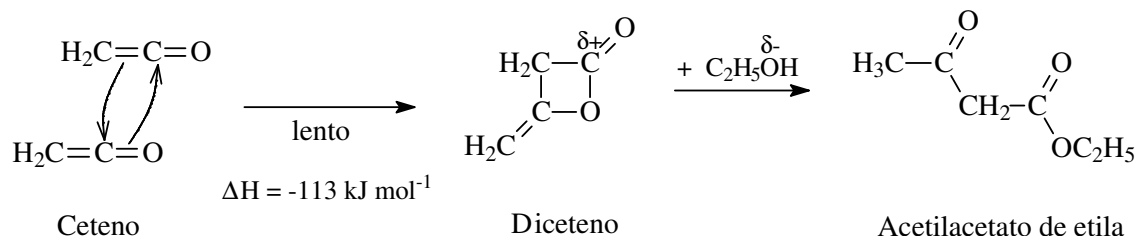


De forma análoga reagem:



Sobre a possibilidade de adicionar-se à dupla-ligação C=C, por via de cicloadição [2+2], ver p. 236.

Os cetenos sempre devem ser preparados na hora, ou seja *in situ*, por causa da sua alta reatividade. Além disso, eles são sintetizados e aplicados geralmente a temperaturas bastante baixas. Não havendo um reagente adequado ao seu redor, eles se estabilizam por dimerização. Já o produto desta, o diceteno (líquido,  $T_{eb.} = 127\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), tem estabilidade bem maior, um fato que se reflete na alta exotermia ( $\Delta H = -113\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) desta dimerização. Todavia, a reatividade do diceteno ainda é suficientemente alta para reagir rápida e completamente com nucleófilos, por exemplo, com etanol:



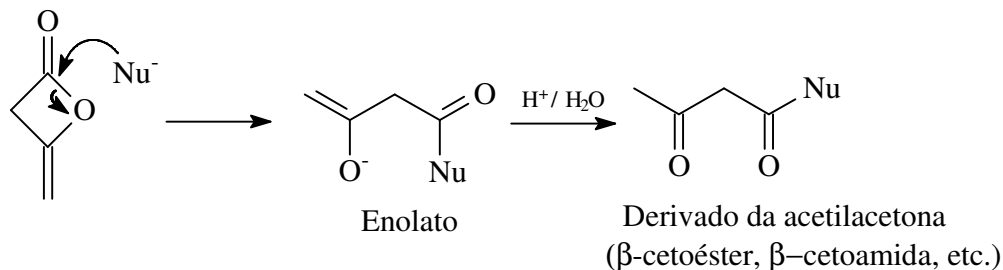
Evidentemente esta reação não obedece as regras de *Woodward-Hoffmann* (ver item 3.5), segundo as quais uma ciclização térmica [2 + 2] não deveria ser possível. Porém, quanto mais alta a energia dos reagentes, mais frequentes são os casos de desvio das regras de simetria dos orbitais. No caso da dimerização dos cetenos é mais razoável formular a ciclização em etapas, via estruturas dipolares ou até radicalares, em vez de representá-la com movimentos eletrônicos sincronizados.

O diceteno tem tantas facetas reacionais, quantos nomes:

é um anel de 4 membros incluindo um oxigênio (na nomenclatura tradicional:  $\gamma$ -olídeo). Seu nome, segundo a IUPAC, é 3-buten-3-olídeo, sua classificação raciofuncional é  $\beta$ -metilenopropiolactona, ou seja, um enoléster cíclico. A reatividade alta do dicetenona é, em partes, uma consequência da tensão que existe em pequenos anéis, conhecida como tensão

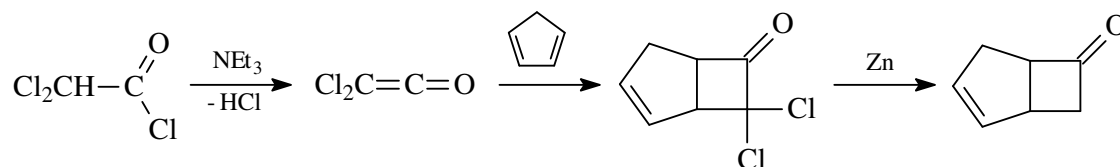


de *Pitzer*<sup>34</sup>. Seu carbono carboxílico reage prontamente com nucleófilos. Do ponto de vista do reagente nucleofílico, foi adicionado o sinton<sup>35</sup> acetilacetato,  $\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})^+$ .



Atenção ao desvio reacional: alguns cetenos substituídos podem também dimerizar para 1,3-ciclobutadiona! Logicamente esta tem uma reatividade diferente à do éster cíclico – na verdade é mais estável e menos reativa.

A altíssima reatividade dos cetenos não é de vantagem preparativa. Na prática é muitas vezes mais fácil trabalhar com o dicloroceteno que, em analogia ao diclorocarbeno, é de manuseio mais seguro. As etapas de síntese são semelhantes aos métodos ilustrados acima (p. 371 e p. 371). O cloreto de dicloroacetila é tratado com amina terciária (que é base, mas não é nucleófilo), formando o dicloroceteno. Este reage, por exemplo, com uma olefina, formando a ciclobutanona (ver p. 236). Os halogênios neste podem ser removidos redutivamente por zinco em pó (cap. 8.6).

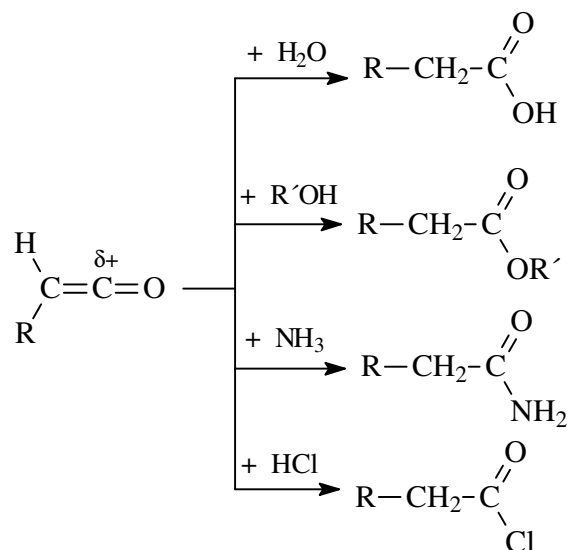


### 1.4.3 Reações dos cetenos

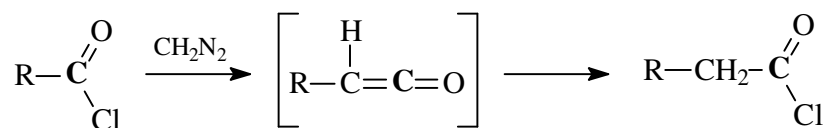
A partir do ceteno, sendo o mais reativo dos derivados do ácido carboxílico, existem várias possibilidades de reagir com nucleófilos. Em geral, o nucleófilo ataca o carbono que é rodeado por duas duplas ligações (= hibridação  $sp$ ). Do ponto de vista do nucleófilo a reação com o ceteno é uma acilação.

<sup>34</sup> Não apenas o desvio dos ângulos no anel do ideal ( $109^\circ$  para  $sp^3$ ,  $120^\circ$  para  $sp^2$ ), mas também a proximidade dos substituintes laterais aumenta a energia interna e a reatividade em ciclos pequenos.

<sup>35</sup> "Sinton" é a expressão para uma partícula hipotética, geralmente com carga, com a qual a molécula alvo da síntese foi ampliada. Maiores informações, recorra ao capítulo sobre estratégias de síntese, cap. 3.



As sínteses de *Arndt-Eistert* (ver mecanismo na p. 781) abrem um caminho para se transformar um cloreto de ácido carboxílico em seu homólogo de cadeia carbônica maior, contendo mais uma unidade metilênica no seu esqueleto. O interessante é que, nesta transformação o carbono de acila (no esboço a seguir, em **negrito**) não deixa da sua função. O carbono proveniente do diazometano fica inserido em posição  $\alpha$  no produto:



O efeito oposto, quer dizer, a diminuição do esqueleto carbônico, é o objetivo das sínteses a seguir.

#### 1.4.4 Degradação do esqueleto carbônico em derivados de ácido carboxílico

Todas as reações descritas a seguir têm por objetivo a diminuição da cadeia carbônica do substrato por uma unidade. Elas envolvem uma etapa de rearranjo <sup>36</sup> que sempre se pode esperar quando um átomo não consegue completar a camada de valência com 8 elétrons. Além do mais, os substratos perdem uma unidade de  $\text{CO}_2$ . Formalmente, trata-se de uma oxidação, porém a parte oxidada, o gás carbônico, não é de interesse preparativo.

É bastante comum explicar o motivo para a ocorrência de rearranjos, com um nitrogênio, oxigênio ou carbono com 6 elétrons de valência. No entanto, a mudança de um grupo vizinho quase sempre ocorre de maneira sincronizada com a saída do grupo abandonador neste átomo. Até hoje falta a comprovação experimental para a formação de um nitreno,

<sup>36</sup> Os demais rearranjos importantes na síntese orgânica serão tratados em contexto dos aldeídos/cetonas, na p. 418 em diante.

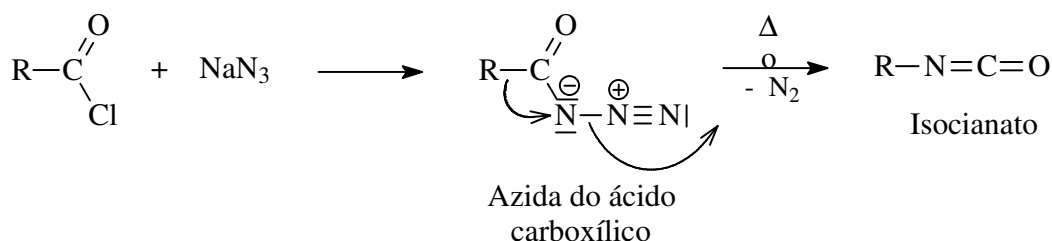
oxeno ou carbeno livre. Caso o grupo vizinho seja opticamente ativo, sua configuração absoluta se mantém durante a mudança. Um outro argumento a favor de um movimento sincronizado provém da cinética com que estes rearranjos decorrem. Em todos os casos observou-se uma reação muito mais rápida, do que se calculava a partir de uma barreira de ativação para a formação do teórico nitreno/oxeno/carbeno livre.

Certamente podemos afirmar que os rearranjos que se observam ao redor de átomos com falta de elétrons (os mencionados, inclusive os carbocátions, rearranjos de *Wagner-Meerwein*, ver p. 16) são muito mais frequentes, do que rearranjos em radicais (exemplo na p. 378) ou até em carbânions (ver exemplo na p. 413).

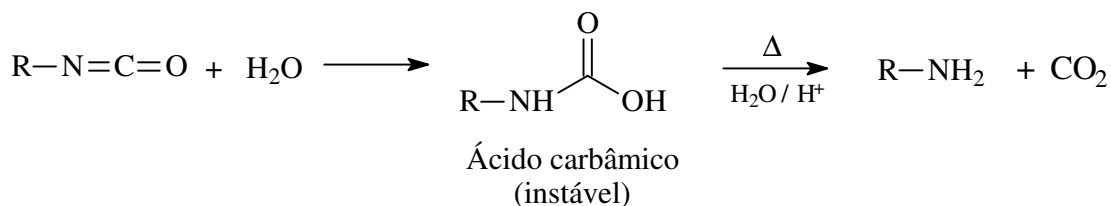
As degradações a serem discutidas a seguir ocorrem via rearranjo no nitreno, “ $\text{—}\bar{\text{N}}$ ”.

### Degradação de Curtius

O cloreto carboxílico pode ser substituído pelo “pseudo-haleta” azida,  $\text{N}_3^-$ , como já descrito na p. 348:



O preparo da azida do ácido carboxílico é feito em uma mistura de acetona/água. Pode-se isolar e purificar a azida, porém deve-se lembrar do perigo em trabalhar com quantidades maiores, pois as **azidas podem explodir!** O tratamento térmico da azida em benzeno seco leva ao isocianato, via rearranjo no sexteto do nitrogênio. Na presença de água o isocianato sofre decomposição: ele é hidrolisado primeiramente para o ácido carbâmico, isto é, a amida do ácido carbônico. Finalmente é a grande estabilidade do  $\text{CO}_2$  que leva à decomposição do ácido carbâmico, deixando atrás o substrato com função de amina, porém reduzido por uma unidade carbônica.

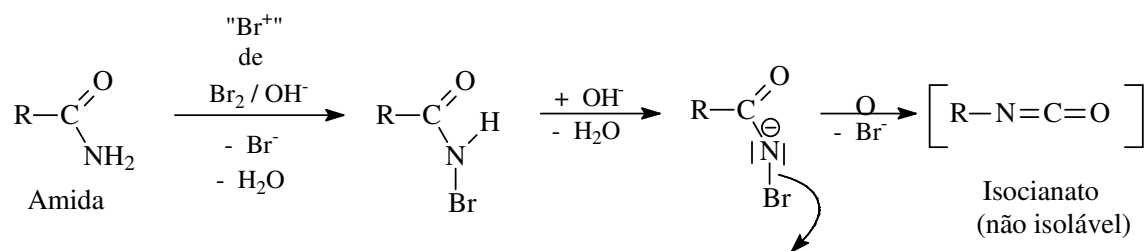


Aliás, a decomposição hidrolítica do isocianato com liberação do gás carbônico, conforme descrito acima, é um dos processos que infla os poliuretanos durante a produção de espuma<sup>37</sup>.

<sup>37</sup> A produção mundial de isocianatos é bastante alta, devido ao alto valor industrial e econômico dos poliuretanos. Os poliuretanos, formalmente produtos de condensação entre diisocianatos e di ou polióis, são considerados dos mais versáteis materiais poliméricos. Só em 2000 foram produzidos 4,4 milhões de

Degradação de Hofmann

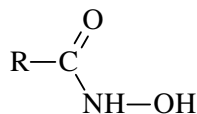
Uma amida, ao ser tratada com água de bromo em ambiente alcalino, pode ser facilmente degradada. Na primeira etapa forma-se o eletrófilo, “Br<sup>+</sup>”, que ataca o nitrogênio e substitui um dos seus hidrogênios. A base, OH<sup>-</sup>, abstrai o segundo hidrogênio do N com bastante facilidade, uma vez que o nitrogênio é rodeado por retiradores de elétrons. Do ânion que resulta desta etapa pode sair o brometo, produzindo um nitreno altamente reativo no qual ocorre o rearranjo.



Pelos motivos descritos acima, o isocianato não pode ser isolado; ele se decompõe em ambiente aquoso rapidamente e libera uma amina com esqueleto carbônico reduzido.

Degradação de Lossen

Material de partida:

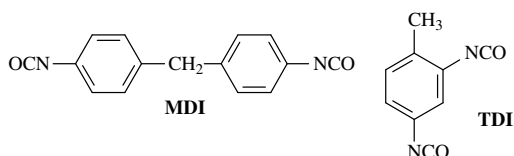


Ácido hidroxâmico

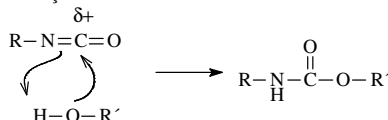
O derivado O-acilado do ácido hidroxâmico pode ser facilmente degradado. O tratamento com base promove a desprotonação do nitrogênio e a saída do ânion acetato, acompanhado pelo rearranjo que fornece o isocianato.

A reação pode também ser conduzida a partir do ácido hidroxâmico livre, porém com mais dificuldades (rendimento mais baixo, produtos paralelos). Isto se deve à qualidade inferior do grupo abandonador, que neste caso seria o ânion hidróxido, OH<sup>-</sup>.

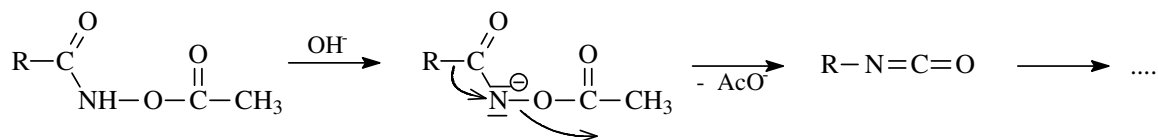
toneladas de diisocianatos. Destes, 61,3% foram o metileno difenildiisocianato (MDI) e 34,1% o toluenodiisocianato (TDI).



Formação do uretano:



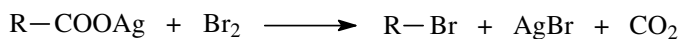
Isocianatos alifáticos podem formar trimeros, conhecidos como biuretos. Entre os isômeros estruturais, isocianato (R-N=C=O), cianatos (R-O-C≡N) e fulminatos [O=N=C], os isocianatos são os mais estáveis. Todavia, todos eles são bastante reativos (ou até explosivos), devido às duplas-ligações acumuladas.



As próximas duas degradações percorrem estados radiculares. Como já dito acima são mais raros do que os rearranjos em sextetos eletrônicos de cátions.

### Degradação de *Hunsdiecker*

Ao tratar carboxilatos de prata com bromo (ou iodo), dissolvido em  $\text{CCl}_4$ , eles decarboxilam com facilidade, formando o respectivo haleto:



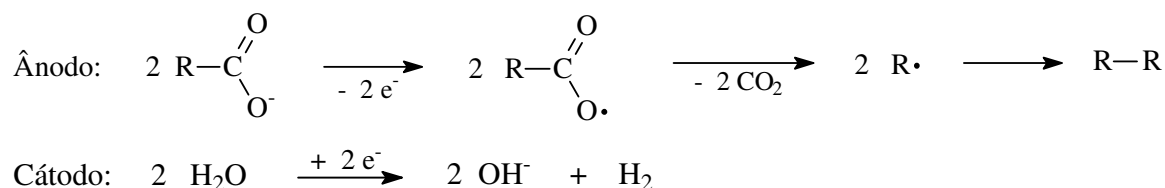
Esta degradação ocorre via radicais, mas não é uma reação em cadeia (compare as reações do item 1.6). O benefício principal desta degradação se evidencia quando o carbono em posição  $\alpha$  ao grupo carboxílico (no esquema acima representado pelo grupo R) é de difícil acesso e/ou faz parte de um esqueleto rígido de carbonos. Assim, por exemplo, consegue-se a introdução de bromo na posição de cabeça de ponte em compostos bicíclicos (R = norbornila; ver p. 19). Isto é impossível por uma simples  $\text{S}_{\text{N}}1$  porque o esqueleto de carbonos não tem a flexibilidade necessária para percorrer o estado de transição, ou seja, não assume geometria trigonal planar. Uma introdução direta dos halogênios via substituição radicalar é igualmente difícil, já que qualquer outro carbono seria bromado antes do da cabeça de ponte. Além do mais, seria via radical  $\sigma$  (ver p. 49), o que é energeticamente desfavorável.

### Eletrólise de *Kolbe*

Os ânions carboxilatos,  $\text{R}-\text{COO}^-$ , foram considerados os menos reativos de todos os derivados do ácido carboxílico. A eletrólise de *Kolbe* funciona justamente com estes sais; o contra-íon é geralmente  $\text{Na}^+$ . Como todos os processos eletroquímicos, a eletrólise de *Kolbe* funciona por transferência de elétrons singulares (SET). Como o substrato já é um ânion, então a retirada de um elétron (= oxidação, sempre decorrendo no ânodo) fornece um radical neutro. Os radicais sem carga podem então aproximar-se, sem repulsão eletrostática, perder  $\text{CO}_2$  e reagir sob dimerização.

Além deste, existem outros aspectos nessa síntese, diferentes das demais degradações discutidas acima:

1. Não há reagente químico. Este papel é cumprido por um eletrodo inerte.
2. Não há rearranjo no esqueleto carbônico por que não há sextetos de elétrons (os átomos destes radicais têm na verdade um alcance de 7 elétrons).
3. A cadeia carbônica do sal é diminuída por um carbono, como também nos exemplos acima. Porém, os radicais formados recombina imediatamente, formando o dímero, R-R.

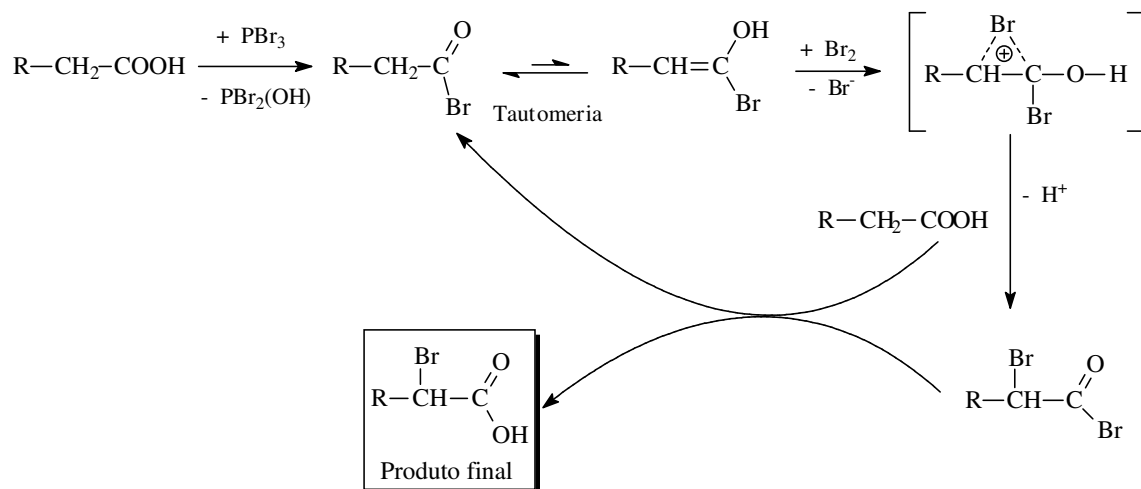


O rendimento do produto dimerizado, R-R, é alto porque não há reação mais rápida do que a recombinação de radicais (ver p. 58). A dimerização dos radicais ocorre diretamente na superfície do ânodo. Sob condições que serão discutidas no contexto de oxidação (p. 645) os radicais R·, em vez de estabilizar-se por dimerização, podem também reagir com heteroátomos, caso estes estiverem presentes na solução.

### 1.4.5 A reação de Hell-Volhard-Zelinsky

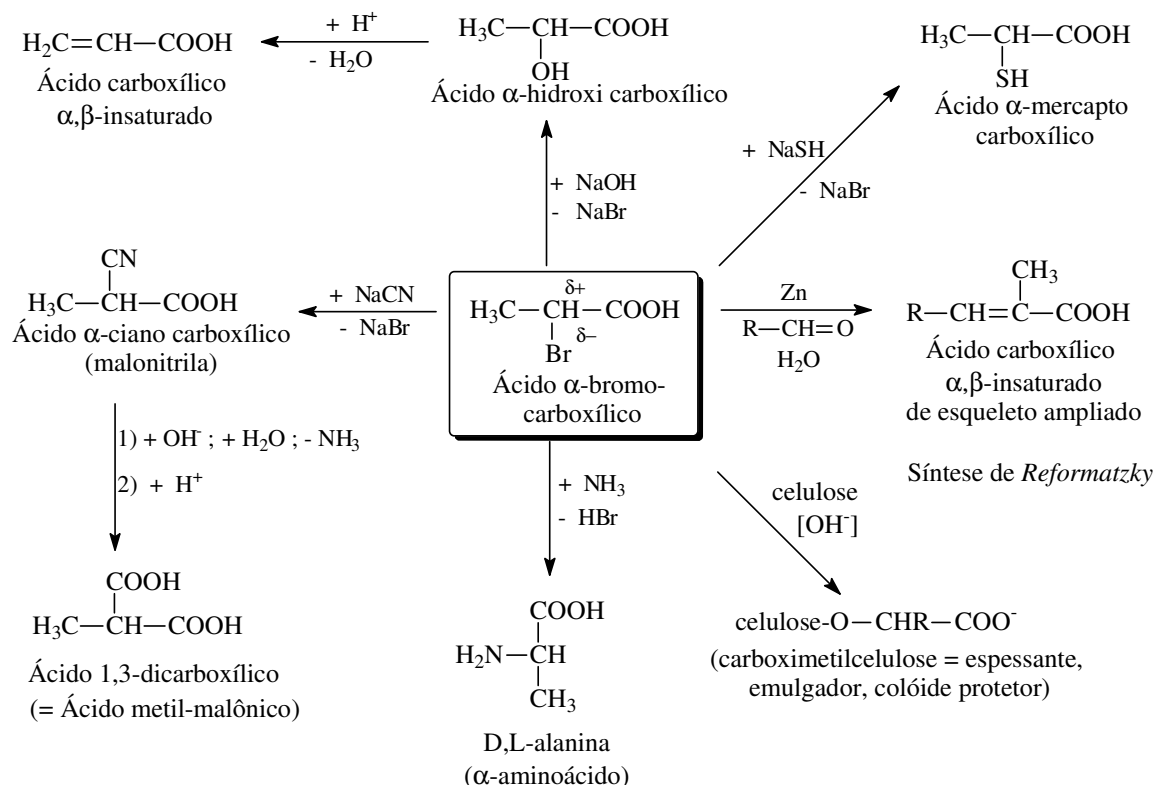
Esta reação é de grande utilidade na química preparativa. Seletivamente em posição  $\alpha$  ao grupo carboxila é introduzido um halogênio, bromo ou cloro.

Esta  $\alpha$ -halogenação funciona ao tratar ácidos carboxílicos com excesso de halogênio e quantidades catalíticas de fósforo vermelho. Numa etapa prévia forma-se o haleto de fósforo (III). Este reagente substitui o grupo hidroxila e fornece o brometo de acila (p. 344):



**Observação:** aqui não se trata de um processo radicalar, mas sim, de uma adição iônica do bromo "Br<sup>+</sup>" na dupla ligação da forma enólica (ver p. 384). A disponibilidade do "Br<sup>+</sup>" é assegurada pela presença do ácido de *Lewis*, PBr<sub>3</sub> (compare p. 285).

Os ácidos  $\alpha$ -halogenados, por sua vez, são reagentes muito versáteis, como se vê no próximo esquema reacional. A primeira etapa de cada caminho representa a troca do  $\alpha$ -halogênio por um outro nucleófilo.



Um destes caminhos, porém, segue um outro princípio mecanístico. A reação conhecida como síntese de *Reformatsky*, conforme a definição dada no capítulo 6, é uma condensação carbonílica. A ativação do componente nucleofílico, porém, é diferente das descritas no cap. 6, portanto será discutida aqui. A reação de *Reformatsky* funciona especialmente bem com  $\alpha$ -bromoésteres. É a alta afinidade do zinco pelo bromo que faz esta reação alcançar altos rendimentos.

#### Mecanismo:

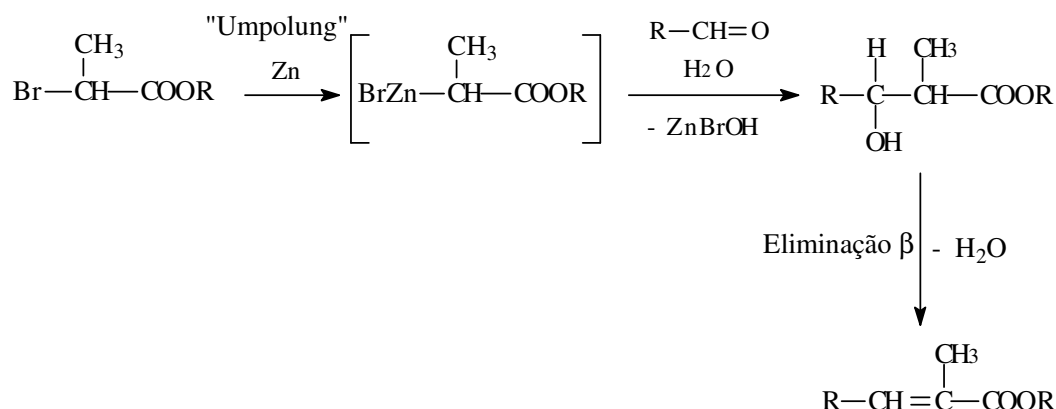
A reação de *Reformatsky* é um acoplamento redutivo, no qual o zinco metálico tem o papel de inverter a polarização no substrato  $\alpha$ -bromado *in situ*. Enquanto o carbono  $\alpha$  na molécula de partida é altamente positivado (ele tem dois vizinhos retiradores, o Br e o grupo carboxila), o zinco produz um caráter aniônico neste mesmo carbono! Uma inversão semelhante, também conhecida como "Umpolung" (do alemão), é observada no preparo do reagente de *Grignard*, onde o carbono do substrato  $\text{R}-\text{X}$  é positivado e no produto  $\text{R}-\text{MgX}$  é negativamente polarizado. As condensações apresentadas no capítulo 6, por outro lado, funcionam via ataque do aldeído ao  $\alpha$ -carbono negativado do composto carboxílico ou carboxilato, devidamente enolizados.

Sobre a formação e a estrutura do complexo intermediário organo-zinco se sabe pouco; provavelmente é uma SET do zinco para o substrato, percorrendo estados radiculares; existem evidências de um complexo dimérico organo-zinco.

O carbono eletrofílico de um aldeído pode condensar-se com o carbono  $\alpha$  negativado do complexo metálico, liberando ao mesmo tempo o zinco. Resulta disso um  $\beta$ -hidroxiéster que raras vezes pode ser isolado (em analogia à condensação ácida de aldeídos que não pára no produto do aldol, ver p. 439). Ele desidrata facilmente e fornece o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. Pode-se afirmar que a reação de *Reformatsky* funciona porque o reagente

organo-zinco reage somente com aldeídos e cetonas, mas não com ésteres nem com  $\alpha$ -bromoésteres. Este fato é crucial para o funcionamento da síntese porque, caso contrário, a formação do complexo organo-zinco seria acompanhada pela autocondensação do  $\alpha$ -bromoéster.

Embora pareça um método perfeito para produzir novas ligações carbono-carbono, a síntese de *Reformatsky* não é livre de desvantagens: como muitas outras reações organometálicas, esta também percorre etapas altamente exotérmicas, com período de indução. As manchas pretas de Zn, nos tetos em certos laboratórios, são testemunhos do difícil manuseio e os perigos latentes desta reação. O uso de co-catalisadores organometálicos promete melhoramentos na síntese de *Reformatsky*<sup>38</sup>.



## 1.5 Aldeídos e Cetonas

Os focos principais deste livro são a reatividade química e o mecanismo da reação, enquanto a organização por substâncias e reagentes fica em segundo plano. Sendo assim, os diferentes métodos para produzir aldeídos e cetonas são dados a seguir, de forma resumida, indicando apenas o capítulo onde serão discutidos.

### 1.5.1 Síntese de aldeídos

a) Síntese por oxidação (ver p. 620)

- Oxidação de alcoóis primários, usando meios oxidantes seletivos. Reagentes: PCC (piridina + HCl + CrO<sub>3</sub>, ver p. 629) ou reagente de *Collins* (CrO<sub>3</sub> · 2 piridina, ver p. 629).
- Quebra oxidativa de glicóis. Reagente: Pb(OAc)<sub>4</sub> em meio aquoso (ver p. 633).
- Ozonólise de olefinas, seguida por degradação reductiva. Reagente: O<sub>3</sub> e Zn/AcOH (ver p. 239)
- Oxidação de cadeias laterais em compostos aromáticos. Reagente: SeO<sub>2</sub> (ver p. 621)
- Hidrólise de di-haletos geminais, R-CHX<sub>2</sub> (ver p. 620).

<sup>38</sup> J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, Titanocene(III)-Promoted Reformatsky Additions Org. Lett. **5** (2003) 3615-3617.



b) Síntese por reação com organometálicos:

- com reagente de *Grignard*. Substrato: ortoéster do ácido fórmico (ver p. 420)

c) Síntese por redução

- Redução de *Rosenmund*. Substrato: cloreto carboxílico; reagente:  $H_2$  e catalisador de Pd, desativado com  $BaSO_4$  (ver p. 597)
- Redução de *Stephen*. Substrato: nitrila; reagente:  $SnCl_2$  em ambiente ácido (ver p. 598)
- Redução com  $LiAlH(OC(CH_3)_3)_3$ . Substrato: cloreto carboxílico (ver p. 597)

d) Síntese por substituição eletrofílica aromática (substrato = aromático rico em elétrons)

- Reação de *Gattermann*. Reagentes: cianeto metálico e um ácido de *Lewis* (ver p. 295)
- Reação de *Gattermann-Koch*. Reagentes: ácido clorossulfônico e ácido fórmico (ver p. 295)
- Reação de *Vilsmeier*. Reagentes: DMF e cloreto de fosforila (ver p. 295)
- Síntese de *Reimer-Tiemann*. Reagente: KOH em clorofórmio (ver p. 302)

### 1.5.2 Síntese de cetonas

a) Síntese por oxidação

- Oxidação de alcoóis secundários. Reagente:  $CrO_3$  ou  $KMnO_4$  (ver também sínteses indicadas no item 9.7.2)
- Ozonólise com degradação redutiva. Reagente: Zn em AcOH (ver p. 239)
- Oxidação de *Oppenauer*. Substrato: álcool secundário; reagentes: alcóxido de alumínio e uma cetona de sacrifício em excesso (ver p. 587)

b) Síntese via compostos organometálicos (ver p. 362)

- Reação de *Grignard* com nitrilas (ver p. 598)
- Tratamento do cloreto de acila com compostos organo-cádmio (ver p. 598)

c) Síntese por substituição eletrofílica aromática:

- Acilação de *Friedel-Crafts*. Reagentes: cloreto de acila ou anidrido carboxílico, e o ácido de *Lewis*  $AlCl_3$  (ver p. 288)
- Síntese de *Hoesch*. Reagentes: cianeto orgânico e um ácido de *Lewis* (ver p. 295)

d) Síntese por descarboxilação:

- Substrato:  $\beta$ -cetoéster; hidrólise e decomposição térmica (ver p. 446).

e) Síntese por adição radicalar em olefinas:

- Reagente: aldeído (ver p. 75).

### 1.5.3 Estrutura eletrônica e reatividade dos compostos com grupo carbonila

O carbono do grupo carbonila tem hibridação  $sp^2$ , da qual resulta uma geometria plana e ângulos de aproximadamente  $120^\circ$  entre ele e dois dos seus vizinhos.

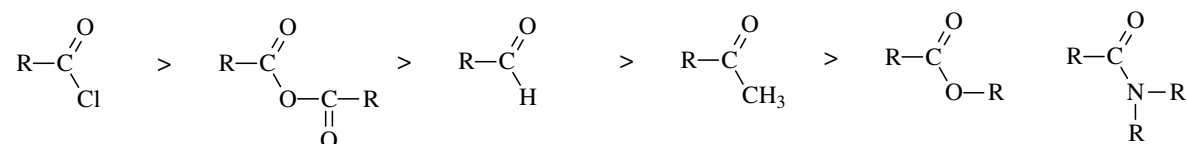
Devido à polarização do grupo carbonila,  $\delta^+$  no carbono e  $\delta^-$  no oxigênio, se abrem principalmente três caminhos para reagir:

1. Eletrófilos podem atacar o oxigênio do grupo carbonila
2. Nucleófilos podem atacar diretamente o carbono do grupo carbonila
3. O efeito retirador de elétrons do grupo carbonila, aumenta a acidez e facilita a substituição de hidrogênios em posição  $\alpha$ .

A primeira possibilidade é rápida e reversível. Portanto não tem importância preparativa, mas representa uma forma importante de ativação (isto é, protonação, catálise ácida) para um subsequente ataque nucleofílico no carbono do grupo  $C=O^+-H$ .

Aqui já se vê: as reações dos aldeídos e cetonas podem ser catalisadas por ácidos e também por bases. A catálise ácida ocorre no oxigênio e aumenta indiretamente a carga parcial positiva no carbono, o que facilita o ataque posterior do nucleófilo. Em ambiente básico, por outro lado, tem-se nucleófilos bastante fortes. Eles conseguem atacar diretamente o carbono do grupo  $C=O$ , enquanto a carga negativa se localiza no oxigênio.

É mostrada abaixo a sequência de reatividade de diferentes compostos com grupo carbonila frente nucleófilos. Ela se explica pelos efeitos, indutivo (I) e mesomérico (M), do grupo vizinho:



Efeitos eletrônicos:

- I > + M

- I > + M

**Referencial**

+ I; -M

+ M > - I

+M >> -I

Um catalisador ácido consegue protonar o oxigênio da carbonila e provoca o deslocamento do respectivo composto para a esquerda desta sequência.

A catálise por bases fortes, por outro lado, não influencia na reatividade do grupo carbonílico. Ela leva apenas à desprotonação da posição  $\alpha$  do grupo carbonila, então catalisa a formação do enolato. Este caminho, que corresponde ao ponto 3 da lista acima, é de suma importância para todas as reações de condensação, apresentadas no capítulo 6 (ver p. 438).

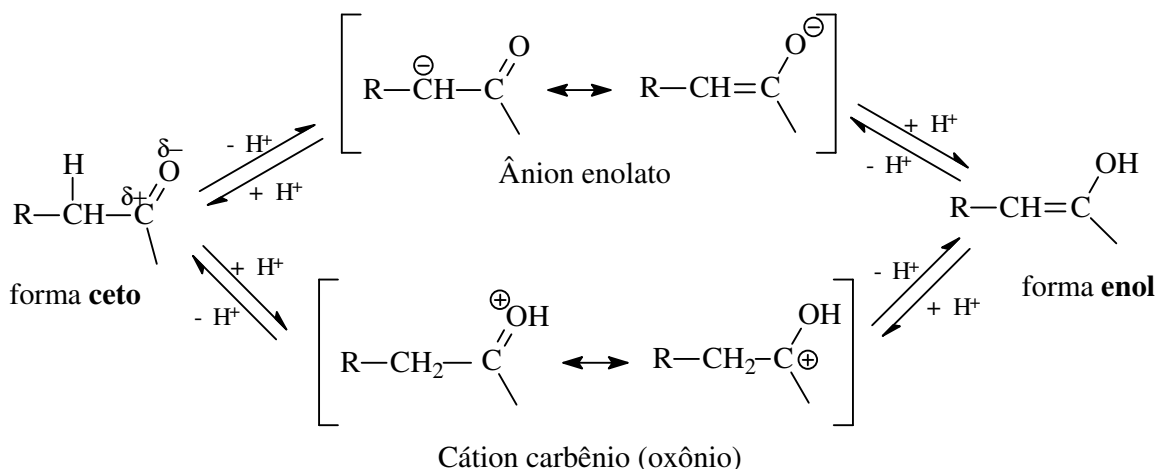
### 1.5.4 A tautomeria ceto-enólica

"Tautomeria" é a expressão para o deslocamento reversível de um próton e uma ligação  $\pi$  ao mesmo tempo. Ela não é uma mesomeria, mas sim, um verdadeiro equilíbrio entre dois compostos isoméricos. Tautomerias são bastante comuns na química orgânica. Além da tautomeria entre ceto e enol se observa este tipo de isomerização em:

- azometina (= imina = base de *Schiff*)  $\rightleftharpoons$  enamina (ver p. 395)
- amida (ou lactama)  $\rightleftharpoons$  ácido imido carboxílico (ver p. 95)
- endiol  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -hidroxicetona (açúcares; grupo "reduton" da vitamina C; p. 77)
- nitro  $\rightleftharpoons$  aci (ver p. 647)
- nitroso  $\rightleftharpoons$  oxima (aldoxima ou cetoxima) (ver p. 95 e 410)
- ácido hidroxâmico  $\rightleftharpoons$  carbiminodiol (p. 338)

#### Formas da catálise da tautomeria ceto-enólica

O seguinte esquema deixa claro que tanto ácidos quanto bases conseguem catalisar a tautomeria. Um resumo da acidez de diversas classes de compostos orgânicos, entre outros, da cetona e de sua espécie protonada, encontra-se no anexo 2 deste livro (p. 805).



Não só as formas ceto e enol têm importância na reatividade desta classe, mas também os intermediários. No caminho da catálise básica, por exemplo, observamos um carbânion em posição  $\alpha$  ao grupo  $C=O$  que é estabilizado por mesomeria com o enolato. Essa é a forma que reage mais facilmente com eletrófilos, dentre os quais o carbono positivado de outro grupo  $C=O$  é o representante mais famoso (conteúdo principal do capítulo 6). Além de ser intermediário reativo, o íon enolato pode também ser ligante em complexos de metais nos quais funciona como quelato bidentado.

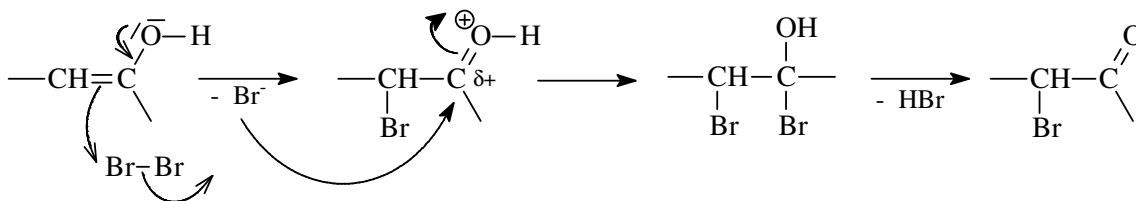
De qualquer maneira, seja catálise ácida ou básica, a tautomeria passa por uma forma intermediária com carga. Portanto pode-se afirmar que a polaridade do ambiente (solvente, teor de água, presença de sais) acelera esta reação.

Não havendo particularidades estruturais no substrato, a forma ceto é dominante neste equilíbrio <sup>39</sup>. Por exemplo, apenas 0,00025% da acetona está presente na forma enólica, à temperatura ambiente e na ausência de metais a serem complexados. Apesar desta posição desfavorável no equilíbrio, a forma enólica já foi comprovada por vários métodos, em todos os compostos que têm um grupo carbonila e pelo menos um hidrogênio em posição  $\alpha$ :

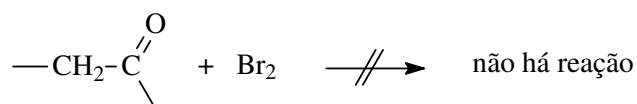
- A espectroscopia r.m.n. revela uma posição especial dos sinais  $^1\text{H}$  ( $\delta$  de até 17 ppm).
- Deslocamento das bandas de absorção no espectro infravermelho.
- O composto carbonílico troca H por D na posição  $\alpha$ , ao expor a  $\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$ .
- Pode-se adicionar bromo na dupla ligação da forma enólica.

A velocidade com que ocorre esta troca de hidrogênio, entre oxigênio e carbono  $\alpha$  é surpreendentemente baixa. Assim, em muitos compostos com grupos carbonilas é possível determinar o teor em forma enólica, por titulação com  $\text{Br}_2$ . A reprodução do enol pelo equilíbrio dinâmico dentro do tempo experimental é desprezível (ver as constantes de velocidade, listadas na Tabela 27, na p. 489), desde que a titulação for feita no banho de gelo - recomendado abaixo zero graus.

forma enólica:



forma ceto:



Ao contrário da adição de bromo em alquenos, essa reação não pára na etapa do aduto dibromo, mas elimina espontaneamente  $\text{HBr}$ . Desta forma permanece apenas um átomo de bromo (aquele em posição  $\alpha$ ) no produto bromado do enol. Como essa bromação inclui uma etapa de desprendimento de uma molécula de ácido bromídrico, a quantidade em enol pode ser facilmente determinada por titulação ácido-base.

**Observação:** no ácido carboxílico também pode-se discutir uma tautomeria. Porém, a adição de bromo não funciona tão facilmente porque a densidade eletrônica neste “enol” é muito baixa. Portanto, a  $\alpha$ -bromação precisa da presença de um catalisador (ver reação *HVZ*, p. 379).

<sup>39</sup> Isso não vale, explicitamente, para os fenóis nem para os compostos 1,3-di-carbonílicos, como será mostrada no cap. 2.5.1

### 1.5.5 Reações de substituição em aldeídos e cetonas

As reações de substituição do oxigênio da ligação C=O por um outro carbono C', formando C=C', ocorrem via complexos com heteroátomos do terceiro período (S, Si, P, também Ti). Portanto, essas reações, cujo protótipo é a famosa reação de *Wittig*, será discutida separadamente no capítulo 10 (vista geral na p. 740; ver também na p. 458).

Uma outra substituição, C=O → C=N-, é realizada na formação da hidrazona (ver p. 395 e nota de rodapé na p. 360). Esse derivado tem importância na química analítica, por ser de cristalização fácil.

O produto da substituição por amônia leva a compostos instáveis que podem ter significado como intermediários ("imina", ver p. 393; também na condensação de *Mannich*, pp. 294, 399 e 475). O significado das bases de *Schiff*, cuja estrutura geral é R<sub>2</sub>C=N-R', é discutido na p. 397.

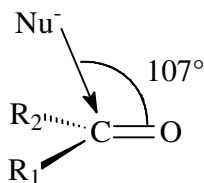
Bem mais importantes do que as substituições são as adições no grupo carbonila, conforme apresentadas a seguir.

### 1.5.6 Reações de adição no grupo C=O

A adição em aldeídos e cetonas leva a um composto com carbono sp<sup>3</sup>, que é mais estável do que foi visto nos ácidos carboxílicos, onde os produtos de adição no grupo carboxila sofrem decomposição imediata (ver p. 342). Lá a instabilidade do carbono sp<sup>3</sup> foi explicada com base nos dois grupos fornecedores de elétrons (fortes efeitos +M) que aumentam a densidade eletrônica no carbono a um grau que facilita o abandono de um deles. Além disso, não podemos esquecer uma estabilidade extra que se dá, no caso do carboxilato, por mesomeria. Portanto, como apresentado ali, a sequência reacional foi, inevitavelmente, adição → eliminação.

Importante é que o nucleófilo ataca o carbono positivado do grupo carbonila, num ângulo específico, conhecido como ângulo de *Bürgi-Dunitz*. Ele é, no caso ideal, de 107°, mas pode ser variado dentro dos limites de 95 a 105°, quando for preciso para atribuir reatividade do nucleófilo atacante, a grupos carbonilas em sistemas mais complexos. É claro que o ângulo exato depende também da natureza e do tamanho do nucleófilo, mas em princípio é uma propriedade intrínseca do grupo carbonila que se deve à posição dos lobos do orbital molecular π\*.

Compare também o dito na abordagem da indução assimétrica, p. 220 <sup>40</sup>.

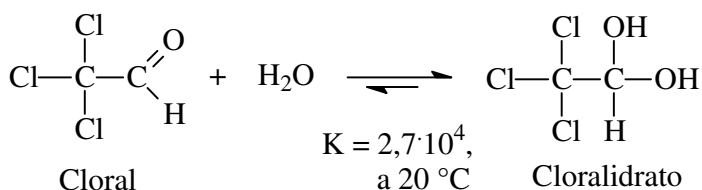


<sup>40</sup> Este ângulo de ataque é um dos fundamentos da teoria de *Felkin e Nguyen Trong Anh*, que refinaram as regras de *Cram* da "indução assimétrica". Ver "Indução assimétrica", na p. **Erro! Indicador não definido.**

Reação com H<sub>2</sub>O:

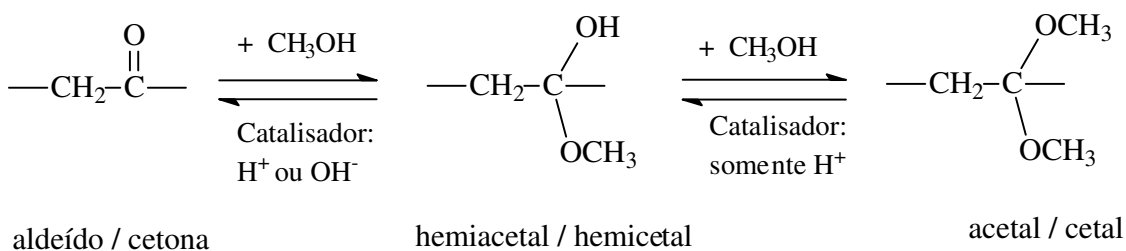
Há formação do **hidrato**, um diol geminal. A formação é reversível e rápida. A maioria dos compostos carbonílicos forma, mesmo com excesso de água, apenas uma pequena porcentagem do seu hidrato. Somente na presença de grupos fortemente retiradores de elétrons no esqueleto do composto carbonílico, o hidrato pode-se tornar a forma mais dominante.

Um bom exemplo é o cloral (produzido em escala industrial, por introdução de cloro em álcool etílico; é usado como tranquilizante):

Reação com ROH:

Na reação 1 : 1 formam-se **hemiacetais**, catalisada tanto por ácidos quanto por bases. Em geral os hemiacetais são bastante sensíveis à hidrólise – independente do pH e/ou outros sais presentes na solução.

O aldeído e (mais dificilmente) a cetona também podem reagir com duas moléculas de álcool, formando o **acetal** ou **cetal**, respectivamente. Na adição da segunda unidade alcoólica, apenas ácidos têm atividade catalítica. Mais corretamente, trata-se de uma catálise específica do H<sup>+</sup>: o grupo hidroxila é protonado e pode ser abandonado em forma de água. Esta etapa é mais lenta do que a subsequente adição do segundo álcool no carbocátion. Portanto, a síntese mostra as dependências típicas de S<sub>N</sub>1.

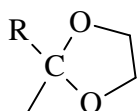


Observação: para evitar a formação de α-haloéteres, o ácido HX usado na síntese do acetal deve ter um ânion X<sup>-</sup> não nucleofílico. Isso é o caso, por exemplo, em HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, TsO<sup>-</sup>, mas não em Cl<sup>-</sup> ou Br<sup>-</sup> cuja nucleofilia já é considerável. Um outro benefício destes ácidos, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e TsOH, é o seu papel como retirador de água: todos eles são higroscópicos. Ao retirar a água do sistema eles ajudam deslocar o equilíbrio da acetalização para o lado direito.

Em casos mais difíceis, onde a cetona de partida tem grupos volumosos ou fornecedores de elétrons, a etapa da formação do cetal a partir de álcool e H<sup>+</sup> pode ser insatisfatória ou

mesmo impedida. Nestes casos se aplica com mais sucesso o ortoéster do ácido fórmico (com catalisador  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), a partir do qual a transalcoilação é possível (compare p. 365).

A formação de acetais representa o mais importante método de proteger o grupo carbonila (ver também o grupo protetor THP, p. 483). Para este fim o glicol,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , é um álcool bastante apropriado. Com esse diol forma-se um cetel/acetal cíclico,



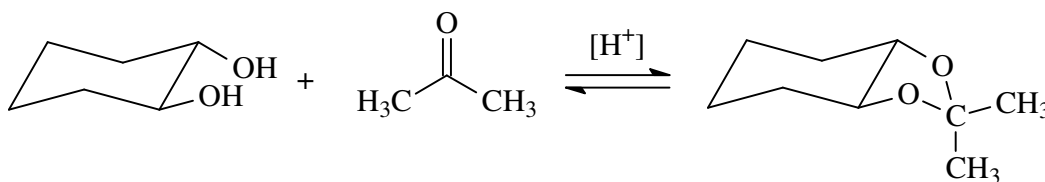
com rendimentos melhores e velocidades maiores do que com dois alcoóis simples. Isto se deve à entropia  $\Delta S$  e à entropia de ativação  $\Delta S^\ddagger$ , respectivamente. Lembre-se que no caso de alcoóis simples se unem três moléculas; no caso do glicol somente duas, para formar o acetal.

Pela nossa surpresa, a polarização no carbono do acetal permanece como já era no composto carbonilado de partida: no acetal também temos  $\text{C}^{\delta+}$ . Prova disso é a reatividade dos acetais frente alilsilanos e vinilsilanos; ver p. 731.

Enquanto os acetais/cetais são bastante resistentes frente reagentes básicos, a reconstituição do grupo carbonila é muito fácil: a hidrólise em ácidos minerais diluídas é branda e quantitativa.

Comparamos mais uma vez os aldeídos/cetonas com os ácidos carboxílicos. A estrutura mais comparável aos acetais é o ortoéster. Interessante é a grande semelhança destes compostos, em termos de estabilidade e função estratégica na síntese (embora o acesso ao ortoéster é bastante diferente; ver p. 364).

Aproveitamos mais um pouco do assunto "proteção via acetal". Quando observar a reação, desta vez do ponto de vista do álcool, podemos afirmar que um diol com grupos  $-\text{OH}$  vicinais é especialmente adequado para a formação do acetal. Basta acrescentar um aldeído ou uma cetona, para que se feche o ciclo de 5 membros (estável!) do acetal, conforme a fórmula acima. Na prática usa-se a cetona mais barata e acessível - a acetona. Os substratos a serem protegidos são abundantes: lembre-se que todos os açúcares e carboidratos naturais contêm estes grupos de  $-\text{OH}$  vicinais. Sendo assim, a seguinte estratégia de proteção é muito bem vinda e bastante usada pelo químico de substâncias naturais (ver também a síntese da vitamina C, p. 219):



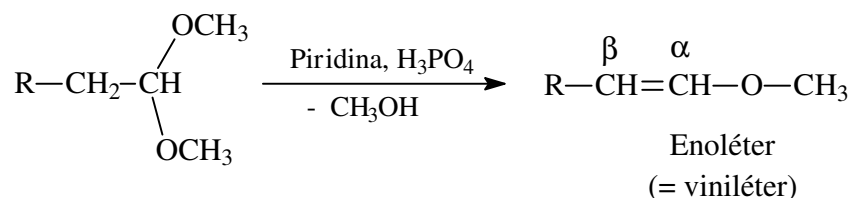
Os grupos  $-\text{OH}$  são perfeitamente protegidos contra qualquer atacante eletrofílico, desde que o ambiente seja de  $\text{pH} > 7$ . Quando mudar para ambiente ácido, a acetona protetora é clivada com facilidade ( $\text{HCl}$  diluído,  $50^\circ\text{C}$ , 20 h).

A formação e quebra de acetais é um processo fundamental na natureza. As plantas armazenam grande parte da energia, proveniente da fotossíntese, em forma dos carboidratos amilose, amilopectina (juntos formam o "amido") e da celulose - materiais poliméricos cujos monômeros de glicose são interligados por ligações acetais (aqui chamadas de "ligações glicosídicas"). A quebra destas ligações glicosídicas ocorre nos estômagos dos

animais (ambiente ácido!) <sup>41</sup> e também nos digestores da indústria de madeira, onde hidrólise parcial leva à celulose crua. Tudo isso é nada outro do que a hidrólise das ligações acetálicas, reformando alcoóis, aldeído e cetona.

Além de hemiacetal e acetal existe uma terceira forma de ligação entre álcool e aldeído/cetona, que tem igualmente a função de proteger: é a combinação com a forma enólica, formando um enoléter (mais conhecido como "viniléter"), conforme descrito na reação abaixo. Os enoléteres podem ser isolados e purificados. Eles são estáveis porque a tautomeria para a forma ceto/aldo está impedida. A fixação na forma enólica provoca então um reforço de todos os efeitos que esta forma confere às posições  $\alpha$  e  $\beta$  do composto carbonílico. Especialmente o ataque por eletrófilos em posição  $\alpha$  é facilitado (este efeito é ainda mais pronunciado em enaminas, ver p. 398).

#### Método padrão de preparo de enoléteres:



A abstração de metanol a partir do acetal representa uma eliminação  $\beta$ . Para facilitar a desprotonação decorrendo em posição  $\alpha$  se aplica uma base, favoravelmente piridina.

Sobre a utilidade dos enoléteres como ativadores da posição  $\alpha$  em cetonas, estabilizadores de cianidrinias (p. 391) e o seu papel de protetor do grupo -OH, após a reação com mais uma unidade de álcool, ver p. 483.

#### Reação com R-SH:

Mercaptanos reagem, melhor ainda do que os alcoóis, com aldeídos e cetonas formando tioacetais bastante estáveis. Eles até são resistentes frente ácidos minerais diluídos (sob estas condições os cetais hidrolisam-se com a maior facilidade). Portanto, os tioacetais são excelentes grupos protetores para a função carbonila e atendem a condições reacionais mais variadas do que os acetais. Quando utilizados com esta finalidade, o enxofre pode ser retirado por  $\text{Hg}^{2+}$ , sob condições especialmente suaves, reconstituindo o aldeído / a cetona, com rendimento excelente.

#### Outras aplicações dos tiocetais/tioacetais:

- Ao tratar o tiocetal/tioacetal com níquel de *Raney* e  $\text{H}_2$  ocorre a redução total para o hidrocarboneto (ver p. 594).

<sup>41</sup> Embora de ter estereoquímica diferente, as ligações glicosídicas são idênticas, na celulose e no amido. O fato de o estômago humano consegue digerir o amido, mas não a celulose, tem sua explicação na incompatibilidade das nossas enzimas com a ligação " $\beta$ -glicosídica", mas também na alta cristalinidade e estabilidade da estrutura terciária da celulose.



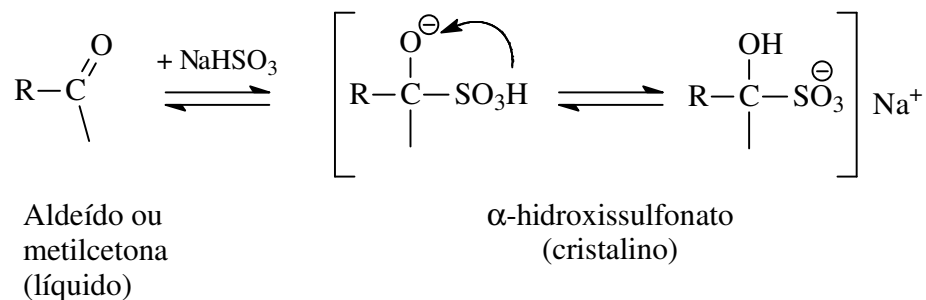
- A polarização positiva do carbono aldeídico pode ser convertida em um carbânion! Daí se abrem inúmeros caminhos para aumentar o esqueleto carbônico, já que esse carbânion reage com os mais diversos síntons de carbono positivado. Para conseguir esta "Umpolung", o tioacetal deve ser tratado com bases muito fortes (ver estratégia de *Corey e Seebach*, p. 549 em diante).

Contudo, os tioacetais são compostos intermediários muito versáteis.

#### Reação com NaHSO<sub>3</sub>:

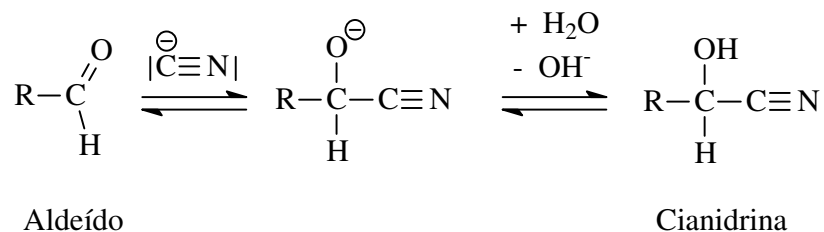
A reação de compostos carbonílicos com hidrogenossulfito (= bissulfito) de sódio é reversível. Representa um bom método para purificar aldeídos e cetonas líquidos, que como tais são de purificação difícil, enquanto os adutos do bissulfito são sólidos que podem ser facilmente recristalizados.

Restrição: somente aldeídos e metilcetonas formam adutos cristalinos do hidrogenossulfito, que são suficientemente estáveis para este procedimento.

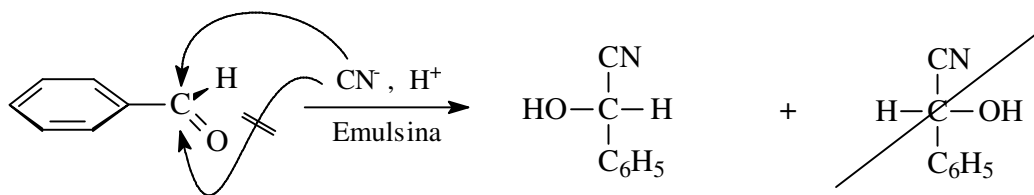


#### Reação com HCN:

A formação de cianidrinas (ver também p. 483) ocorre mais facilmente em solução aquosa de pH ligeiramente básico. Ao operar com pH muito alto (> 10), o rendimento cai drasticamente. Ainda pior seria um pH muito baixo (< 3), devido ao desprendimento de gás cianídrico (perigo!). A reação é reversível, enquanto a sua velocidade aumenta com a concentração de OH<sup>-</sup>:



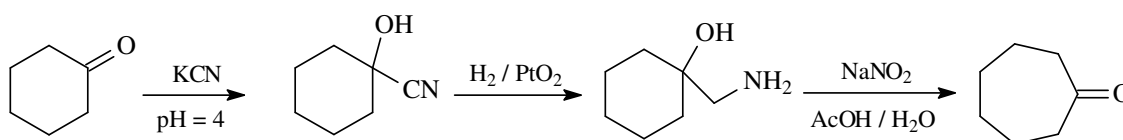
A adição de cianeto em benzaldeído, formando a nitrila do ácido proveniente da amêndoa, pode ser catalisada pela enzima emulsina, que se encontra no extrato de amêndoas amargas. Forma-se o enantiômero L em 100% *ee* (isto é um exemplo para catálise assimétrica, compare p. 223):



Benzaldeído

L-(+)-nitrila do ácido de amêndoa

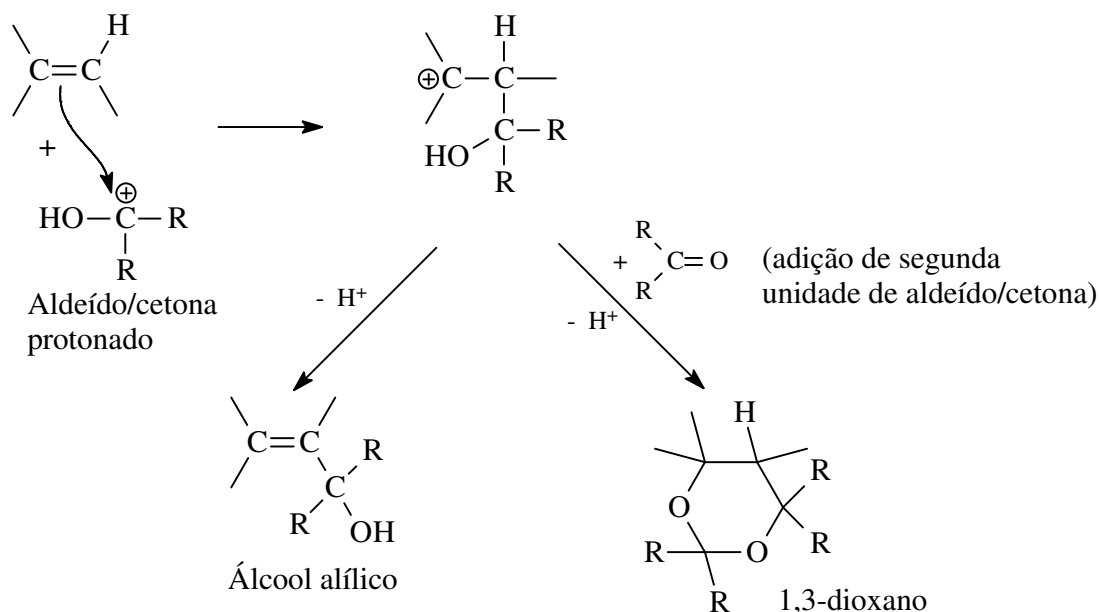
Uma outra aplicação interessante das cianidrinas é descrita a seguir, tendo em vista a expansão do anel em cetonas cíclicas (a própria cetona cíclica pode ser obtida por um dos métodos descritos no item 6.3.1; a segunda etapa é uma redução descrita na p. 567, a terceira o rearranjo de *Wolff* descrito na p. 372):



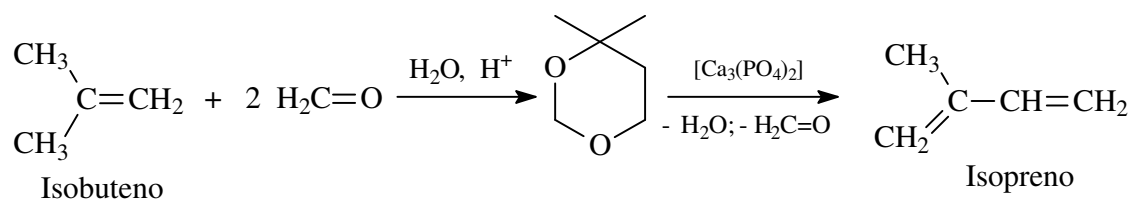
#### Reação com alquenos:

A adição de um aldeído ou uma cetona a uma dupla-ligação C=C sob catálise ácida é conhecida com reação de *Prins*<sup>42</sup>. A espécie eletrofílica é, evidentemente, o composto carbonílico protonado. O alqueno não precisa ser especialmente rico em elétrons ou polarizado. A única restrição para um bom funcionamento é que o alqueno não seja muito ramificado - por motivo estéricos e devido ao perigo de se polimerizar o alqueno por iniciação catiônica (ver p. 160). Note-se que, ao empregar um excesso de aldeído, podem ser adicionadas duas unidades do aldeído:

<sup>42</sup> D.R. Adams, S.P. Bhatnagar, The Prins-Reaction, Synthesis **1977**, 661.



A reação de *Prins* naturalmente não é uma síntese muito limpa, mas tem importância industrial, para se obter o isopreno, o monômero da borracha natural: a adição de duas unidades de formaldeído ao isobutileno fornece o 4,4-dimetil-1,3-dioxano. Sua decomposição térmica no catalisador de fosfato de cálcio rende o isopreno em 77%.



#### Atenção:

Um outro produto se obtém a partir destes mesmos reagentes, quando aplicados sob condições radiculares (reação de *Paterno-Büchi*, ver p. 75).

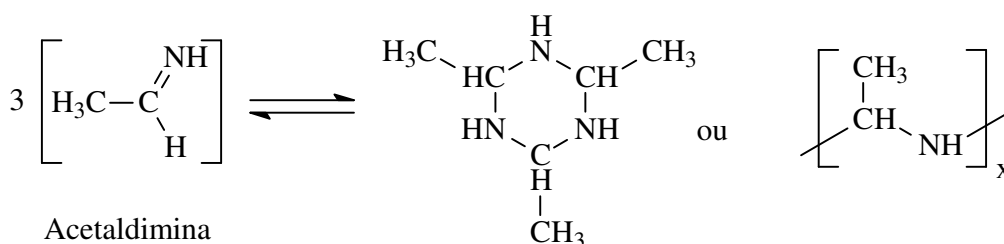
### 1.5.7 Adição de nitrogênio básico

A adição de nitrogênio ao grupo  $C=O$  é a reação precursora da substituição total do oxigênio pelo nitrogênio. A reatividade diferenciada destes compostos e aplicações destes em sínteses industriais justificam então um tratamento separado desta reação de adição. Além disso, os produtos da N-adição têm certa importância para a caracterização dos aldeídos e cetonas. A maioria dos adutos mencionados abaixo é sólida, à temperatura ambiente.

Reação com NH<sub>3</sub>:

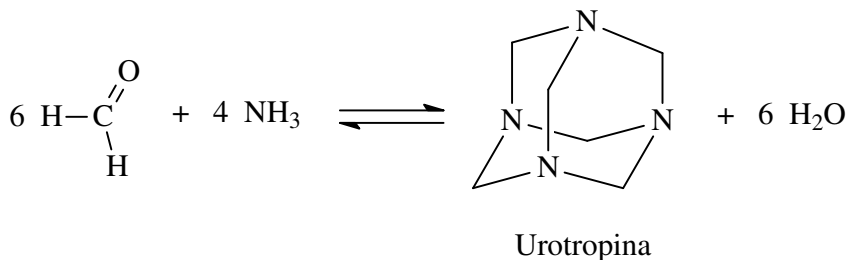
No caso do aduto simples forma-se aldeidamônia, -CH(OH)NH<sub>2</sub>, que é bastante instável. Ao trabalhar sob exclusão de água, isto é, com gás NH<sub>3</sub> seco em solução etérica, a aldeidamônia pode desidratar para a aldimina, R-CH=NH. A aldimina, por sua vez, é bastante reativa e se estabiliza por trimerização ou polimerização (massa molar descontrolada).

No caso do acetaldeído se tem:



(Não confunda este produto cíclico com a melamina, por sua vez o produto de condensação da uréia, ver p. 317)

No caso especial do formaldeído a reação prossegue até a hexametenotetramina. Este produto é conhecido como “urotropina”, e acha uso em reações onde uma liberação controlada de formaldeído e/ou amônia é desejada <sup>43</sup>.

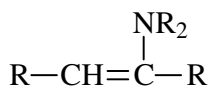
Reação com aminas primárias:

Aminas primárias, R-NH<sub>2</sub>, formam iminas que são apenas estáveis quando a parte hidrocarbônica do composto carbonílico for aromática. Em geral, a estrutura R-CH=N-R' é denominada **base de Schiff**.

<sup>43</sup> Lembra-se da importância da urotropina, na marcha sistemática da separação de cátions, onde um grupo de metais (Ga, Fe, In, Al, Be, Cr, U, Zr, Ti e La) pode ser seletivamente precipitado em forma dos seus hidróxidos, devido ao pH bem controlado (= liberação de NH<sub>3</sub> aos poucos).

Reação com aminas secundárias:

Aminas secundárias,  $R_2NH$ , reagem com a forma enólica do composto carbonílico, formando uma enamina.



Enamina

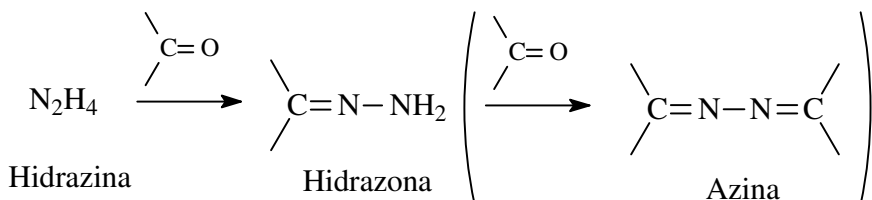
Sobre a importância "catalítica" da enamina, ver pp. 398 e 480; sobre a possibilidade de formar o cátion imônio, ver as pp. 399 e 475. Sobre a tautomeria enamina-imina, ver p. 397.

Reação com hidroxilamina:

Com hidroxilamina,  $H_2N-OH$ , em ambiente neutro, formam-se oximas<sup>44</sup>,  $R_2C=N-OH$ , que têm certa importância estratégica porque sofrem facilmente o rearranjo de *Beckmann* (ver p. 413).

Reação com hidrazina:

Com hidrazina,  $H_2N-NH_2$ , ocorre a condensação para hidrazona; ao usar um excesso de composto carbonílico, o grupo  $NH_2$  restante na hidrazona condensa com outro grupo carbonila, formando finalmente uma azina.



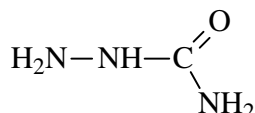
As hidrazonas têm aplicação na química analítica, onde tornam compostos carbonílicos em derivados menos voláteis. Estes podem ser detectados e caracterizados com maior facilidade, por exemplo via espectroscopia UV-VIS.

Em sínteses, as hidrazonas têm relevância na reação de *Bamford-Stevens*, levando a compostos vinílicos (com finalidade de serem polimerizados; ver p. 778), como intermediários na redução de *Wolff-Kishner* (p. 593) e no rearranjo de *Beckmann* (pp. 97 e 413).

<sup>44</sup> Uma rota alternativa para oximas alifáticas, é a reação entre nitritos, orgânicos ou inorgânicos, com compostos de elevada acidez C-H. O ambiente geralmente é aquoso e o catalisador um ácido mineral. Essa reação é referida em diferentes lugares de *Organic Synthesis*: Coll.Vol. 2 (1943) 202; Coll.Vol. 2 (1943) 204; Coll.Vol. 2 (1943) 363; Coll.Vol. 3 (1955) 191; Coll.Vol. 3 (1955) 513.

Reação com fenilidrazina,  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{Ar}$  :

A fenilidrazina, especialmente a 2,4-dinitrofenilidrazina, é um reagente comum na química analítica dos compostos carbonilados. Os produtos da condensação com aldeídos/cetonas, as fenilidrazonas, são compostos de fácil cristalização. Assim, os aldeídos e cetonas podem ser caracterizados pelo ponto de fusão, através dos seus derivados.

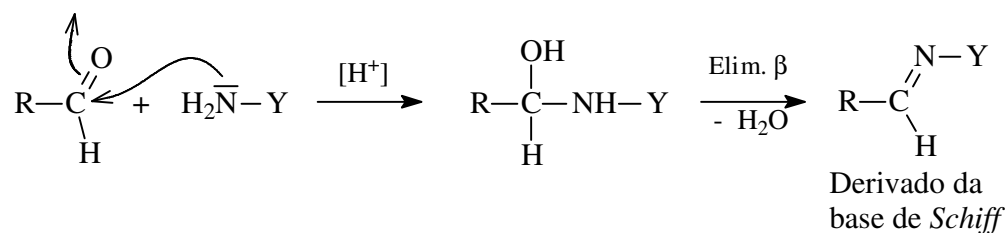


A semicarbazida (fórmula acima) forma semicarbazonas, com a mesma finalidade que as fenilidrazonas.

### 1.5.8 Mecanismos da N-adição em aldeídos e cetonas

Particularidades da adição de aminas primárias em aldeídos/cetonas

Todos os reagentes mencionados acima – fora as aminas secundárias – podem ser generalizados pela fórmula  $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}$ , já que reagem da mesma maneira com o grupo carbonila:

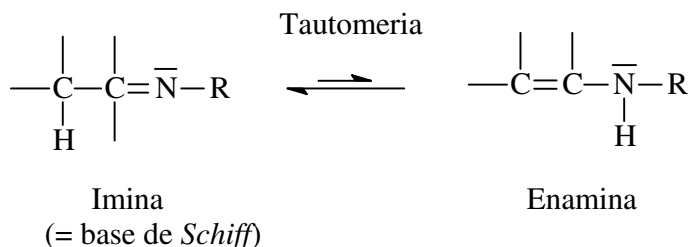


O pH não deve ser muito baixo, porque desta forma o nitrogênio do reagente é protonado e perde sua nucleofilia. Também não deve ser muito alto, onde a concorrência do nucleófilo forte  $\text{OH}^-$  se torna dominante. Para a maioria dessas reações existe portanto um valor ótimo do pH que fica entre 5 e 9. A última etapa é bastante facilitada por agentes dessecantes. Esta reação satisfaz todas as precondições para que ocorra em processos bioquímicos:

- é viável em ambiente neutro,
- tem uma exotermia moderada,
- ocorre à temperatura ambiente.

Deve-se ressaltar que carbonilas aminadas, ao serem tratadas cuidadosamente com ácidos, formam o íon imônio que apresenta uma série de reações subsequentes interessantes (ver como exemplo a síntese de *Strecker*, na p. 397). O nome “base de Schiff” já implica esta propriedade.

Para a base de *Schiff* (= imina) existe uma forma tautomérica, a **enamina**. O mecanismo é idêntico ao da tautomeria ceto-enólica (ver p. 384):

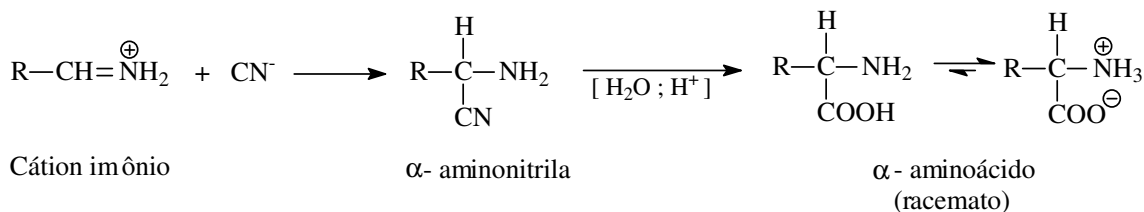


O equilíbrio é atingido mais rapidamente do que o ceto-enólico; em casos gerais, a imina representa a estrutura dominante. As duas estruturas se destacam por terem reatividades diferenciadas, frente reagentes organometálicos que geralmente são bases e nucleófilos ao mesmo tempo. O carbono do grupo C=N da imina está sendo atacado por nucleófilos, tais como reagentes de *Grignard* ou organo-lítio. Por outro lado, na forma da enamina observamos reatividade do carbono em posição  $\alpha$ . Os mesmos reagentes organometálicos agem agora como bases, em vez de nucleófilos.

Comparando a imina/enamina com a cetona/enol, podemos afirmar que o carbono  $\alpha$  em enaminas é aproximadamente 10 ordens de magnitude mais ácido. Sendo assim, pode ser transformado com muita facilidade em uma espécie desprotonada e nucleofílica, fazendo reações de condensação, entre outras<sup>45</sup>. A desprotonação quantitativa por LDA leva ao aza-enolato que pode ser alquilado por haletos de alquila numa segunda etapa, uma reação elaborada por *Corey e Enders*<sup>46</sup> (compare também a estratégia de condensação mista, por desprotonação quantitativa, p. 486).

#### Síntese de D,L-aminoácidos, segundo *Strecker*

É uma estratégia antiga de se aumentar a cadeia carbônica por uma unidade, via adição do nucleófilo cianeto. A síntese de *Strecker* aproveita da situação deficitária em elétrons no cátion imônio que assim consegue segurar firmemente o nucleófilo, CN<sup>-</sup>. A primeira etapa então é irreversível. Sob estas condições se consegue a hidrólise posterior do grupo nitrila, feita em solução ácida, com bons rendimentos. Os reagentes típicos da síntese de *Strecker* são (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/HCN ou NH<sub>4</sub>Cl/KCN na primeira, e HCl concentrado na segunda etapa.



<sup>45</sup> Ver estratégia de estabilização da forma enólica, via enamina, pp. 488 e 489. A não ser confundida com a condensação de *Mannich*, p. 483, que ocorre em ambiente neutro a ácido.

<sup>46</sup> *E.J. Corey, D. Enders*, *Chemische Berichte* **111** (1978) 1337.

Comparando-se os adutos do cianeto, uma vez no cátion imônio, outra vez em aldeídos e cetonas, pode-se afirmar que a  $\alpha$ -aminonitrila é bem mais estável do que a cianidrina,  $R-CH(OH)CN$  (p. 391). A partir de cetonas, porém, é mais difícil produzir aminoácidos usando esta estratégia.

O produto desta síntese, aliás, é muitas vezes ilustrado com os grupos  $-NH_2$  e  $-COOH$ . Isto não reflete a situação real, pois os aminoácidos existem em uma proporção inferior a 1% nesta forma. Mais realística é a formulação com os grupos carregados,  $-NH_3^+$  e  $-COO^-$ . No caso especial dos aminoácidos se estabeleceu a expressão “betaína” para esta forma (o nome foi adotado da substância natural,  $(CH_3)_3N^+-CH_2-COO^-$ , encontrado no suco da beterraba, *beta vulgaris*, portanto, “betaína”; compare nota de rodapé 413 na p. 688).

#### Outras sínteses que ocorrem via compostos contendo a unidade $-C=N-$

- As reduções (nestes casos: transferências de hidreto) de *Leuckart-Wallach* e de *Wolff-Kishner*, ambas incluem adutos de N-bases em compostos carbonílicos. Elas serão discutidas na p. 588.
- A metilação de aminas primárias (e secundárias) segundo *Eschweiler-Clarke* (p. 589);
- O cátion imônio pode funcionar como eletrófilo frente aromáticos ativados (aminometilação de *Mannich*, pp. 294, 399 e 475).

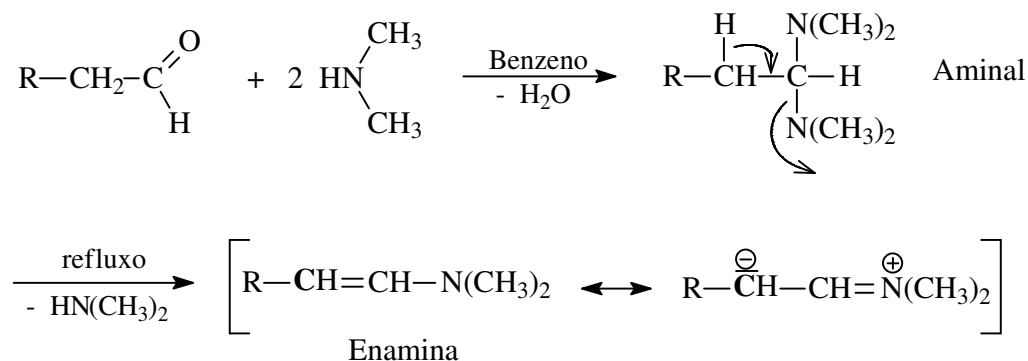
#### Particularidades da reação de aldeídos/cetonas com aminas secundárias

Aminas primárias, como vimos acima, podem substituir completamente o oxigênio do grupo  $C=O$ , formando uma dupla ligação,  $C=N$  (iminas). O mecanismo é uma adição do nucleófilo, seguida pela abstração de água numa eliminação  $\beta$ .

Já na adição de aminas secundárias o nitrogênio da amina somente estabelece uma ligação simples, por falta do segundo hidrogênio no N. Mesmo assim, é possível abstrair água ou, como ilustrado no esquema abaixo, uma amina. Esta vez a eliminação  $\beta$  acontece entre os carbonos e fornece, de maneira inequívoca, a **enamina**.

A condição para esta reação é que o composto carbonílico seja “enolizável”, isto é, disponha de pelo menos um hidrogênio no carbono em posição  $\alpha$ . As fórmulas mesoméricas apresentadas abaixo deixam claro por que a forma da enamina está dominando a forma da imina: aqui a “imina” somente pode ser representada usando cargas - o que é termodinamicamente desfavorável. Uma tautomeria entre as duas formas, como foi visto na p. 395, aqui não é possível, porque a esfera coordenativa do nitrogênio já está completa.





As enaminas estabilizam então a forma enólica e deixam a posição  $\alpha$  (em relação ao grupo carbonila; no esquema em **negrito**) rica em elétrons. A segunda estrutura mesomérica acima mostra claramente a alta densidade eletrônica neste carbono. Portanto, essas enaminas podem ser consideradas bons nucleófilos, enquanto suas qualidades como bases são apenas regulares.

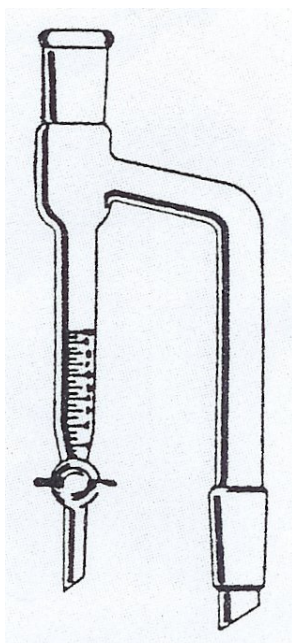
Neste fato se baseiam importantes estratégias para condensações, onde esse carbono nucleofílico ataca um outro carbono  $\delta^+$ , tipicamente providenciado por um outro grupo carbonila intacto:

- Condensações mistas (ver p. 448), onde o carbono positivado, de uma outra molécula com função carbonila, representa o eletrófilo (fraco).
- Condensação de *Mannich* (p. 475).
- Condensação com o carbono  $\beta$  positivado em sistemas *Michael* (p. 511).

As enaminas se decompõem ao serem expostas à umidade. Além disso, são muito sensíveis frente ácidos. Duas consequências práticas resultam desta instabilidade:

- 1) O caminho de preparo descrito acima requer um separador de água (inglês: *dean stark trap*), comumente usado em policondensações e secagens azeotrópicas. Geralmente aproveita-se da propriedade de certos solventes orgânicos (benzeno, tolueno, xilenos, clorofórmio,  $\text{CCl}_4$ ) de formar a quente uma mistura azeotrópica com a água, enquanto são imiscíveis a frio. O processo físico é também conhecido como "destilação azeotrópica" ou "arraste azeotrópico".
- 2) As enaminas trazem todos os pré-requisitos para serem bons grupos protetores para o grupo carbonila. A amina cíclica piperidina mostrou-se especialmente adequada neste sentido (ver exemplo na p. 511).

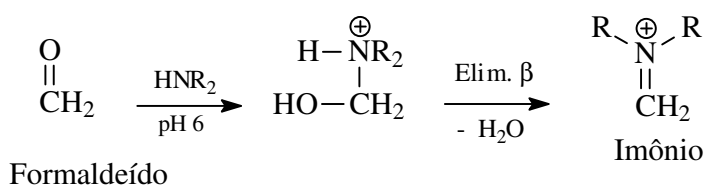
Na forma da sua enamina, o composto carbonílico pode ser submetido a uma grande variedade de reações desde que sejam conduzidas em ambiente básico - que é o caso na maioria das reações das condensação descritas no capítulo 6 (especialmente pela estratégia descrita na p. 480), sem afetar o carbono do grupo carbonila. A hidrólise posterior da enamina, restaurando a carbonila, é fácil e branda (tampão de acetato = pH 4-5, temperatura ambiente).



"Dean Stark Trap" para separar água da mistura reacional via destilação azeotrópica. Os solventes de arraste devem ter densidade inferior à da água: benzeno, tolueno e os xilenos são muito usados.

#### Formação do cátion imônio a partir de aminas secundárias

Aldeídos alifáticos que não possuem hidrogênio em posição  $\alpha$ , obviamente não têm a habilidade de formar o enol. O exemplo padrão é o formaldeído, que é discutido aqui porque tem grande importância preparativa, especialmente na condensação de *Mannich* (ver p. 475 e 295). Em uma primeira etapa ele adiciona uma amina secundária, formando um semiaminal. Este, por sua vez, pode ser facilmente desidratado. O produto desta eliminação  $\beta$  de água é o cátion imônio (também usada a expressão "cátion imínio", ver p. 733):



Na forma do cátion imônio, a polarização positiva do carbono do formaldeído aumentou e com isso também sua reatividade como "componente carbonílico" (expressão definida na p. 466), o que pode ser verificado na condensação de *Mannich* (ver p. 475 e questão 7 na p. 523).

Atenção: o efeito contrário se obtém ao se converter o formaldeído com uma amina **primária** em uma base de *Schiff*,  $\text{H}_2\text{C}=\text{N}-\text{R}$ . Neste caso, o nitrogênio dispõe de um par de elétrons livre que age com efeito **+M** sobre os seus vizinhos. Assim, o carbono torna-se menos positivado do que no aldeído livre, sendo, portanto, desativado na sua função de

componente carbonílico. Neste efeito se baseia a condensação aldólica direcionada, estratégia estabelecida por *Wittig* (ver p. 479).

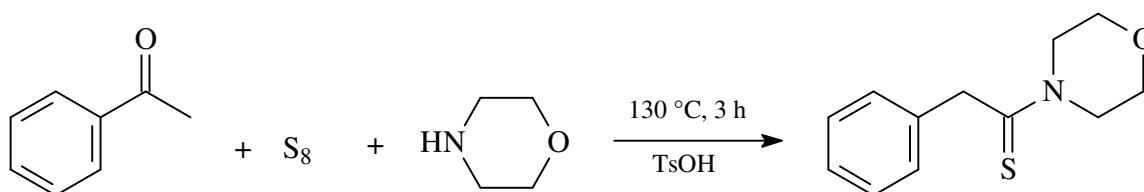
### 1.5.9 O papel de compostos carbonílicos em reações multi-componente

Um campo cada vez mais amplo ocupam as reações multi-componente<sup>47</sup>. Todas têm em comum de funcionar com três ou mais reagentes que podem ser misturados ("one-pot-reaction"). Mesmo assim, eles reagem de maneira inequívoca, ou seja, a sequência reacional entre os componentes é bem definida. Sendo assim, podemos chamá-las de sínteses convergentes feitas em um único balão.

Os compostos carbonílicos têm um papel importante em quase todas essas reações multi-componente, portanto uma discussão desta classe de reações se justifica nesta seção.

Certamente uma das mais antigas reações multi-componentes é a condensação de *Mannich* (pp. 294, 399 e 475) que, devido às reatividades vantajosas de todos os participantes, pode ser realizada até sob condições fisiológicas.

Outros exemplos para reações multicomponente são a síntese de aminoácidos segundo *Strecker* (p. 397) e a reação de *Kindler* (ver também p. 642):



Além das duas sínteses descritas a seguir, vale mencionar a reação de *Biginelli*<sup>48</sup>, *Bucherer-Bergs*<sup>49</sup>, *Gewald*<sup>50</sup>, e também a historicamente importante síntese de piridina segundo *Hantzsch*<sup>51</sup>. Todas elas representam estratégias importantes na síntese de compostos heterocíclicos - alguns são heteroaromáticos.

<sup>47</sup> A. Dömling, Org. Chem. Highlights **5** (2004) April; A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. Intl. Ed. **39** (2000) 3168.

Monografia: Jieping Zhu, Hugues Bienaymé, Multicomponent Reactions, Wiley-VCH **2005**

<sup>48</sup> H. Hazarkhani, B. Karimi, N-Bromosuccinimide as an Almost Neutral Catalyst for Efficient Synthesis of Dihydropyrimidinones Under Microwave Irradiation, Synthesis, **2004**, 1239-1242

I. Cepanec, M. Litvić, A. Bartolinčić, M. Lovrić, Tetrahedron **61** (2005) 4275-4280.

S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, Synthesis, **2007**, 417-427.

<sup>49</sup> A ciclização de *Bucherer-Bergs* é muito semelhante à síntese de *Strecker* - sob adição de CO<sub>2</sub>.

R. Sarges, S. W. Goldstein, W. M. Welch, J. Med. Chem. **33** (1990) 1859-1865

C. Montagne, M. Shipman, Synlett, **2006**, 2203-2206.

<sup>50</sup> A etapa central do mecanismo é uma condensação de *Knoevenagel*.

H. Zhang, G. Yang, J. Chen, Z. Chen, Synlett, **2004**, 3055-3059.

<sup>51</sup> Também esta síntese contém uma etapa de condensação do tipo *Knoevenagel*.

Mecanismo: D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, J. Org. Chem. **71** (2006) 6269-6272.

Artigo de revisão: R. A. Cherkasov and V. I. Galkin, Russ. Chem. Rev. **67** (1998) 857-882.

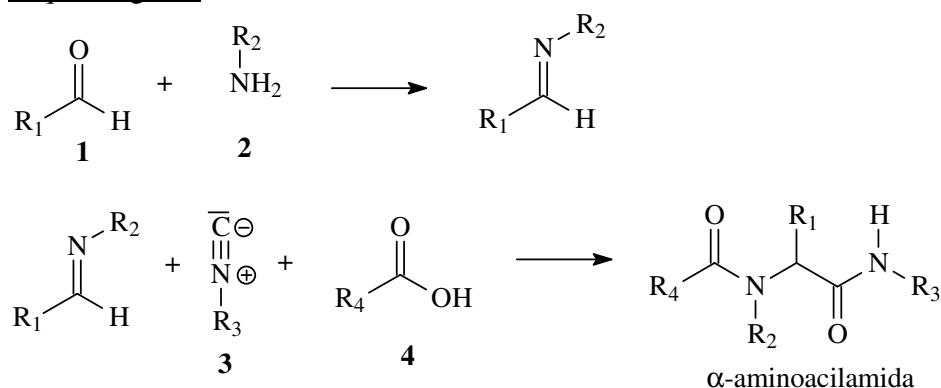
G. V. M. Sharma, K. L. Reddy, P. S. Lakshmi, P. R. Krishna, Synthesis, **2006**, 55-58.

Uma variação da síntese de *Wittig*, adicionando uma amina primária, leva a um produto organofosforado estável; a reação é conhecida como síntese de *Kabachnik-Fields*<sup>52</sup> (ver p. 695).

### Reação de *Ugi*

A reação de *Ugi* é especial, sob vários pontos de vista<sup>53</sup>. O mais evidente é o fato de que se usam quatro reagentes diferentes, um aldeído (**1**), um ácido (**4**), uma amina (**2**) e uma isonitrila (**3**). Cada um destes compostos tem seu papel definido na cascata reacional onde a maioria das etapas podem ser denominadas de condensações. Assim, o protótipo da reação de *Ugi*, conforme mostrado a seguir, é referido na literatura como “U-4CC” (sendo abreviação para *Ugi* 4 Component Condensation). O produto final é uma  $\alpha$ -aminoacilamida.

#### Esquema geral:



#### Mecanismo:

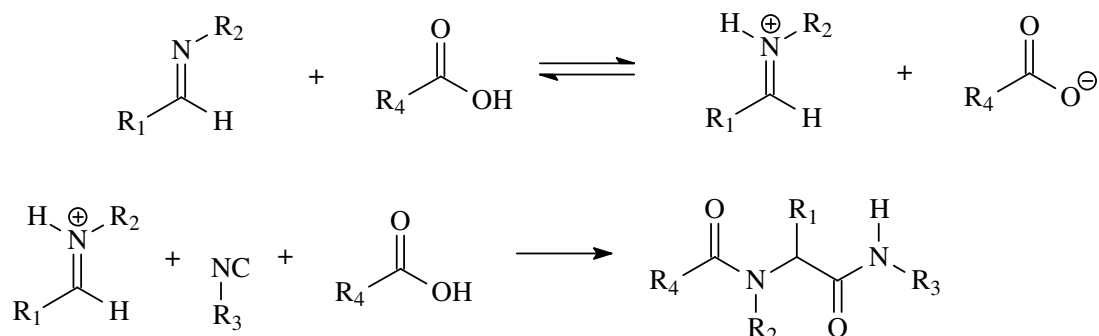
Pode-se esperar um mecanismo iônico nesta reação, pelo fato de que um solvente polar promove a reação. Esta é considerada a diferença mais fundamental em relação à reação de *Passerini*, que será aprestandada a seguir. Alcoóis de baixa massa molar se mostram bons solventes (a não ser que a reação seja executada "em fase sólida", ver abaixo). Ácidos de *Lewis* podem ajudar como catalisadores, caso a reação seja impedida pela presença de grupos R volumosos em um dos componentes. Os reagentes são aplicados em altas concentrações e sob refrigeração. O andamento da reação pode ser controlado com bastante facilidade; em poucos minutos, à temperatura ambiente, a reação de *Ugi* prossegue até altos rendimentos.

Em primeira instância forma-se, além da espécie eletrofílica de imônio, um carboxilato que por sua vez representa um nucleófilo (fraco). É uma reação ácido-base e, portanto, um equilíbrio dinâmico. Em seguida a isonitrila entra em ação, atacando o carbono do íon imônio:

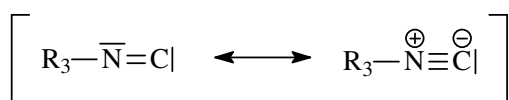
<sup>52</sup> S. Bhagat, A. K. Chakraborti, J. Org. Chem. **72** (2007) 1263-1270.

<sup>53</sup> L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, Synlett, **1999**, 366-374.

Uma aplicação interessante de microondas neste tipo de reação: H. Tye, M. Whittaker, Org. Biomol. Chem. **2** (2004) 813-815.



Para maior esclarecimento, esta última etapa será referida mais uma vez, indicando o movimento dos elétrons. A isonitrila<sup>54</sup> entra em ação com seu carbono nucleofílico. Essa reatividade pode ser vista mais claramente na segunda fórmula mesomérica indicada a seguir. A aparência de um zwitterion é promovida pelo fato de que cada átomo ter um octeto de elétrons<sup>55</sup>. Isoeletrônico ao monóxido de carbono, o agrupamento RNC é de geometria linear.

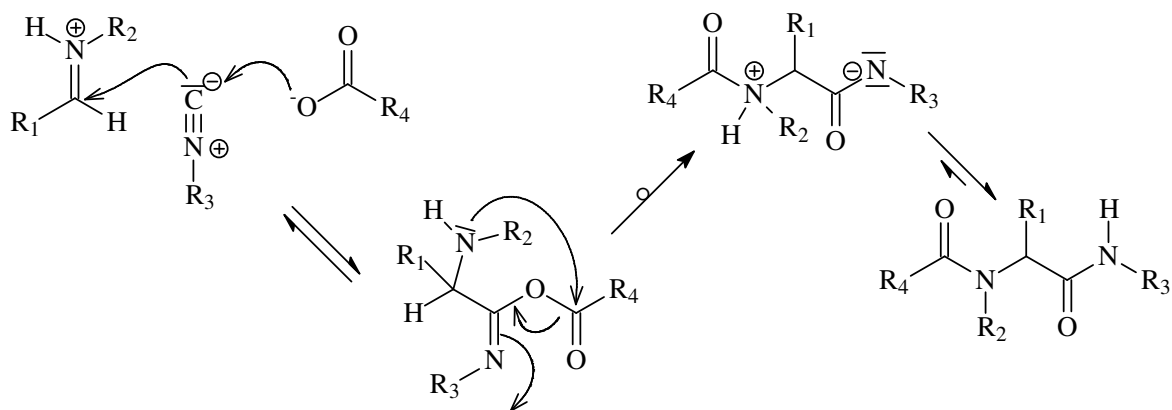


Fórmulas mesoméricas da isonitrila

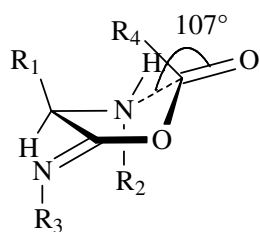
Assim, a etapa central se explica como ataque nucleofílico da isonitrila, ainda apoiado pelos elétrons do carboxilato. (O carbono 1 da isonitrila, durante esta etapa, é formalmente oxidado!) O produto desta é instável e sofre logo e irreversivelmente um rearranjo que pode ser descrito como migração do grupo acila (oriundo da componente **4**), para o nitrogênio do componente **2**:

<sup>54</sup> Isonitrilas, também chamadas de isocianetos, são umas das substâncias mais fedidas no laboratório orgânico. Este fato certamente diminui o grau de popularidade da reação de *Ugi*. Isonitrilas são resistentes frente bases fortes, mas reagem com facilidade ao ser expostas a soluções ácidas, formando formamidas, ou até polímeros de estrutura má estudada. Sendo assim, a hidrólise ácida é um dos melhores métodos de limpar um laboratório deste contaminante de olfato.

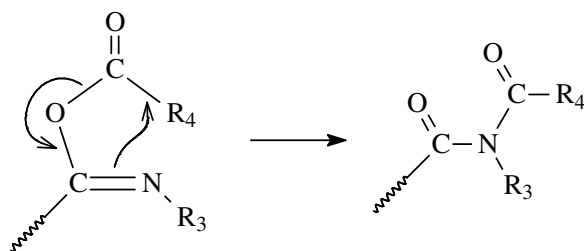
<sup>55</sup> O grupo isonitrila age também (e em analogia ao grupo nitrila), como retirador de elétrons sobre o grupo R<sub>3</sub>. Porém, esta reatividade não se efetua na reação de *Ugi*, ou seja, a ligação N-C<sub>3</sub> não se quebra.



A etapa do rearranjo pode ser formulada por um estado de transição cíclico de 5 membros, no qual o nitrogênio nucleofílico consegue atacar o carbono do grupo carboxílico, num ângulo ideal (*Bürgi-Dunitz*, ver p. 387):



Na literatura ainda espalhada é um rearranjo ("Rearranjo de *Mumm*"), que vai através de um estado de transição igualmente cíclico e de 5 membros. Este, porém, não envolve o nitrogênio proveniente do intermediário imônio, mas apenas as partes provenientes da isonitrila e do carboxilato:



Em toda consequência, não deve-se dar preferência a este mecanismo, já que o produto deste não representa a ordem dos grupos R no produto corretamente e, além disso, leva à estrutura de uma imida - o que não é o caso.

Uma outra medida que eleva o rendimento desta reação acima do normal, se baseia numa técnica nova que se aplica aqui com sucesso: é possível fazê-la em "fase sólida", o que significa que um dos reagentes é fixado num polímero polifuncional, a ser solto somente após todas as etapas mecanísticas<sup>56</sup>. Isto facilita bastante manuseio, limpeza e estabilidade

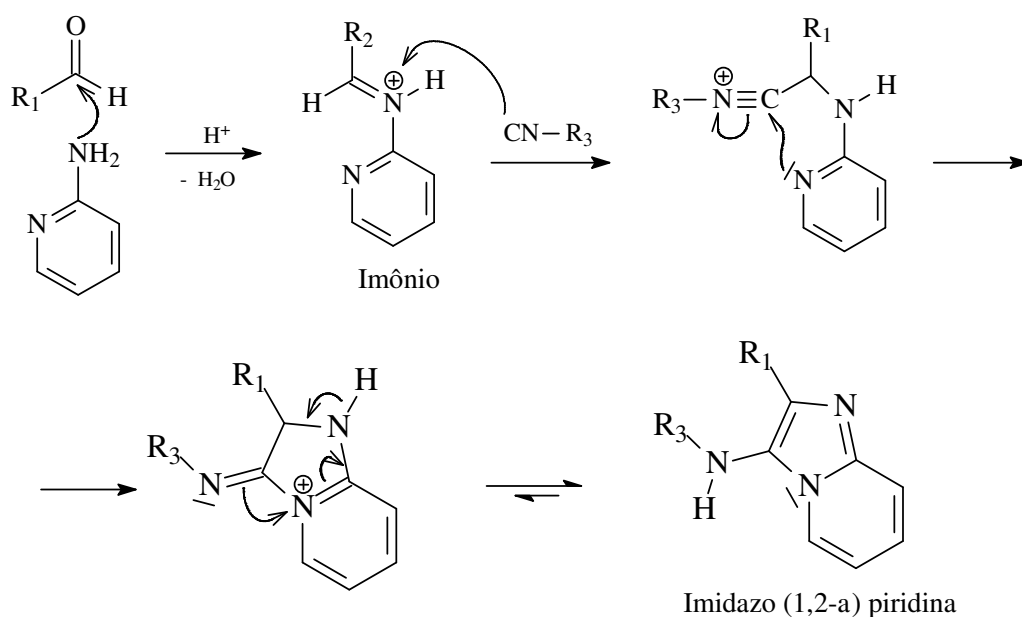
<sup>56</sup> P.Seneci, Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies, Wiley-VCH 2000.  
A.W.Czarnik (editor), Solid Phase in Organic Synthesis, Wiley-VCH 2001

do produto e abre caminho para automatizar a reação. Em analogia à síntese de *Merryfield* de oligopeptídeos (p. 582), esta reação é predestinada para a "química combinatória". Essa nova expressão implica a possibilidade de ter acesso a uma grande variedade de derivados, a base do mesmo tipo de reação. Isto pode ser verificado num cálculo simples: ao variar os grupos  $R_1$  a  $R_4$ , tendo apenas 3 alternativas em cada componente, já resultam  $3^4 = 81$  derivados!

Finalmente, vale destacar que essa reação é bastante acelerada quando está sendo conduzida no forno de microondas <sup>57</sup>. Em poucos minutos se consegue um rendimento bom, permitindo desta forma a síntese de um grande número de derivados, em pouco tempo.

Assim é possível fazer uma varredura (inglês: *high throughput screening*) de novos aminoácidos e oligopeptídeos não-naturais, na busca de bioatividade medicinal. Entretanto, a reação de *Ugi* estereosseletiva ainda é objeto da pesquisa atual.

Uma variação desta reação providencia um caminho elegante, levando a um heteroaromático bicíclico que tem certa relevância como antiinflamatório <sup>58</sup>. A reação pode ser chamada de "U-3CC", onde falta o componente **2**, a amina primária, que fez parte na condensação de *Ugi* clássica. O nitrogênio aromático da 2-aminopiridina assumiu o papel desta amina.



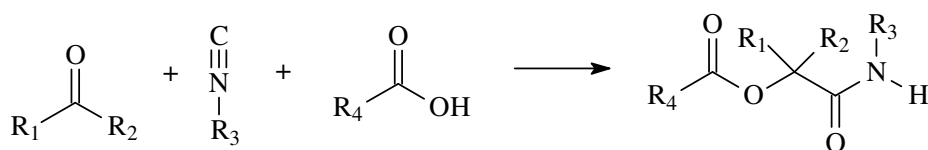
Os intermediários desta reação não são isoláveis, porque a ciclização ocorre com bastante facilidade. Isso é uma característica de todas as ciclizações, uma vez que a entropia molecular não diminui tanto como numa reação intermolecular (ver cap. 6.3, para explicação detalhada). A última etapa da cascata é uma tautomeria que está deslocada para o lado direito, porque neste o sistema aromático se estende sobre os dois anéis.

<sup>57</sup> C.S.Graebin, Quim. Nova **28** (2005) 73.

<sup>58</sup> K.Groebke, Synlett (**1998**) 661.

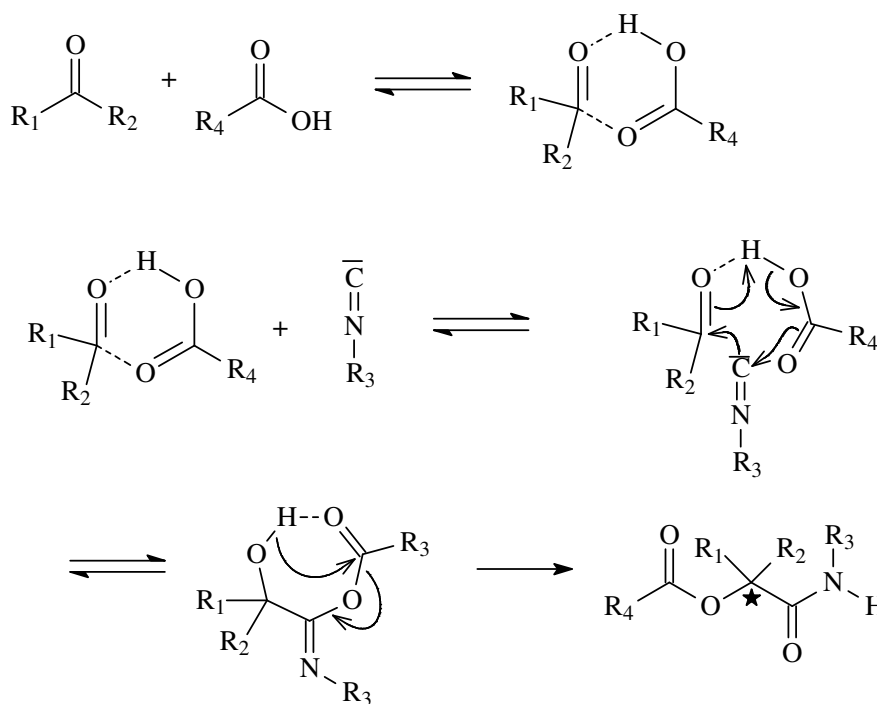
### Reação de *Passerini*

Muitas semelhanças com a reação de *Ugi* discutida acima, mostra a condensação de *Passerini*<sup>59</sup>. As condições típicas desta reação, porém, sugerem um mecanismo sincronizado, mais do que um mecanismo iônico. A reação de *Passerini* ocorre melhor em solventes apolares, com os reagentes em altas concentrações e à temperatura ambiente. É uma reação de três componentes: um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona e uma isonitrila; o produto é uma  $\alpha$ -hidroxicarboxamida.



#### Mecanismo proposto:

Um papel fundamental nesta reação tem a criação de ligações de hidrogênio, evitando assim a formação de intermediários com cargas:



A estereosseletividade da reação ainda não está bem entendida<sup>60</sup>; a sua flexibilidade estrutural é grande, com as exceções de compostos com grupos R volumosos e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Como a reação de *Ugi*, a síntese de *Passerini* também é adequada para um planejamento combinatório de sínteses, à busca de produtos bioativos.

<sup>59</sup> C.K.Z.Andrade, S.C.S.Takada, P.A.Z.Suarez, M.B.Alves, Synlett (2006) 1539-41.

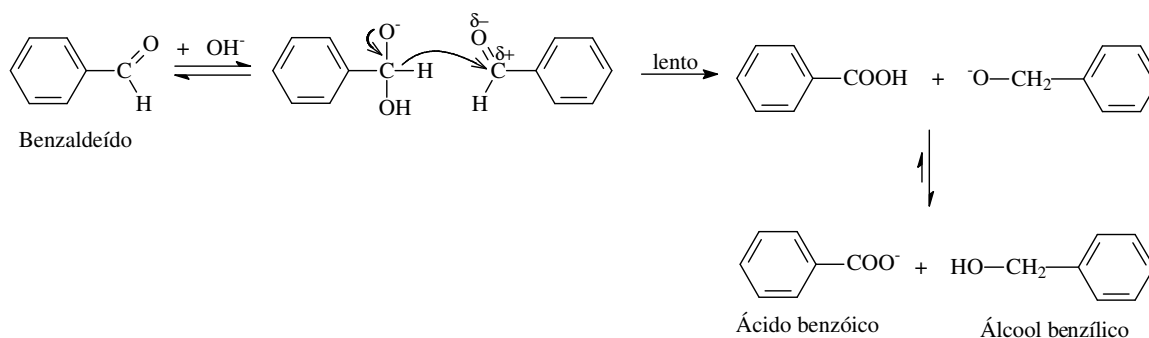
<sup>60</sup> P.R.Andreana, C.C.Liu, S.L.Schreiber, Org.Lett. 6 (2004) 4231-3.



### 1.5.10 Reações redox dos aldeídos e cetonas

Todas as reações de oxidação e redução em aldeídos e cetonas serão discutidas nas pp. 620 e 586, respectivamente.

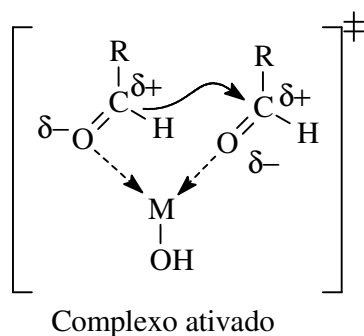
Excepcionalmente, é discutida aqui a reação de *Cannizzaro* (1853) porque se trata de uma redução e de oxidação no mesmo composto. Este tipo de reação redox se chama **desproporcionamento**. A pré-condição para o funcionamento desta reação é a ausência de hidrogênios em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. Também podemos formular assim: os aldeídos que funcionam neste sentido não devem ser enolizáveis. Caso contrário, a condensação entre duas moléculas (que é assunto da seção 6.1.1) ocorrerá preferencialmente. Esta restrição rigorosa se explica pela dificuldade da transferência do hidreto, esboçado na segunda etapa da reação a seguir. A reação de *Cannizzaro* é bastante lenta, com a maioria dos aldeídos.



O mecanismo desta reação é bastante complexo. Experimentos em solvente deuterado comprovaram a ausência completa do solvente, na etapa da transferência do hidreto. Nestes termos pode-se entender o funcionamento da reação de *Cannizzaro*, até em ambiente aquoso.

Um outro fator surpreendente foi a influência, não apenas da concentração de  $\text{OH}^-$ , mas também do cátion presente em solução.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ , e especialmente  $\text{Tl}^+$  mostram um melhor funcionamento do que  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$  <sup>61</sup>. Portanto se crê que a transferência do hidreto acontece através de um complexo formado entre o metal (ácido de *Lewis*) e duas moléculas de aldeído. Desta forma, os ligantes aldeídicos tornam-se mais pobres em elétrons, um fato que facilita a transferência do  $\text{H}^-$ :

<sup>61</sup> Isso chama nossa atenção, ao usar uma solução de formalina velha. Ela pode conter, além de trimeros de paraformaldeído e polioximetileno, elevados graus de ácido fórmico (o metanol é presente todavia, porque foi adicionado intencionalmente pela fábrica, devido ao efeito estabilizador). Portanto, é sempre recomendado usá-la recém destilada.

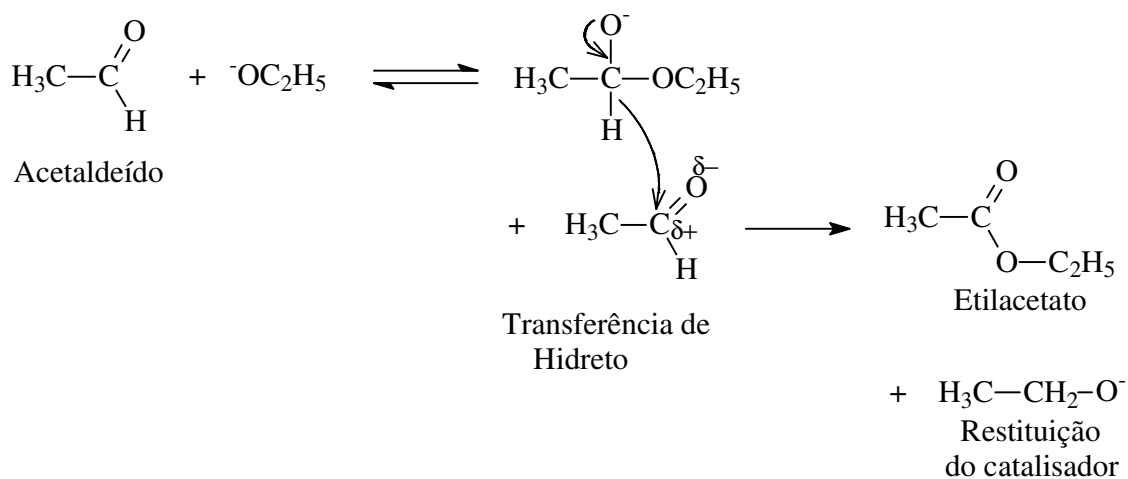


A reação de *Cannizzaro* é aplicada - além de formaldeído e isobutiraldeído - quase exclusivamente a aldeídos aromáticos.

É chamada reação de “*Cannizzaro* cruzada” quando for aplicada a dois aldeídos diferentes (ambos sem  $\alpha$ -H!). Quando um deles é o formaldeído, quase a totalidade do mesmo é oxidado para o formiato, enquanto o outro aldeído é reduzido (= método suave para se sintetizar um álcool primário).

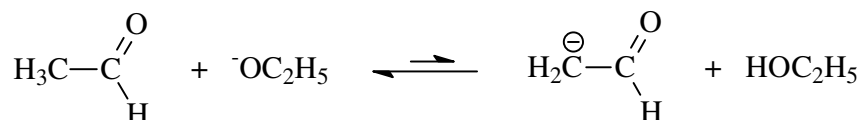
#### Reação de Tichtchenko

Também essa reação representa um desproporcionamento. O reagente que desempenha o papel de reagente e catalisador é o etóxido de alumínio,  $\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ . Como o etóxido é uma base mais forte do que  $\text{OH}^-$ , o sistema deve ser anidro – caso contrário o reagente se desfaz imediatamente.



A vantagem desta reação é a possibilidade de executá-la mesmo na presença de hidrogênios  $\alpha$ , o que é impedido na reação de *Cannizzaro*. Ela também funciona, portanto, com aldeídos alifáticos. Por outro lado, a reação de *Tichtchenko* não funciona com compostos carbonilados duplamente ativados (ver p. 487). Uma aplicação industrial é a síntese de acetato de etila, um importante solvente em tintas, a partir de acetaldeído (acessível via processo de *Wacker*, a partir de etileno e oxigênio) e 3 a 5% de  $\text{Al}(\text{OEt})_3$ .

Das reações de *Cannizzaro* e *Tichtchenko* podemos concluir que a acidez dos hidrogênios em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila não é muito alta. Realmente, os valores  $pK_a$  da acetona e do acetaldeído são em torno de 20, dos demais compostos com grupo carbonila  $>20$ , devido ao efeito **+I** dos grupos alquilas/arilas (ver também a tabela de acidez de compostos orgânicos, no anexo 2 deste livro). Com o etóxido temos um reagente cuja basicidade não é suficientemente alta para desprotonar cetonas e aldeídos em altas porcentagens ( $pK_a$  de etanol = 18). Como o etanol é ligeiramente mais ácido do que os substratos carbonilados desta reação, então o equilíbrio



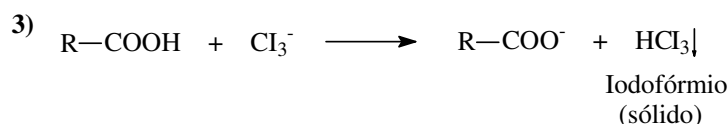
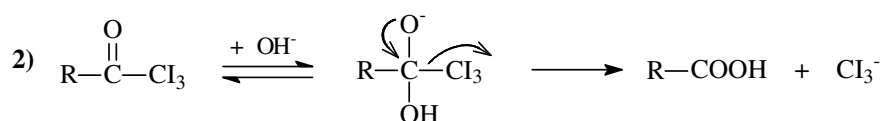
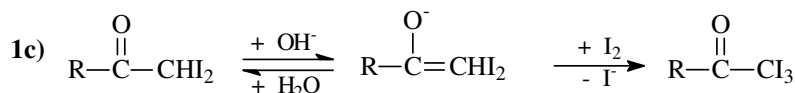
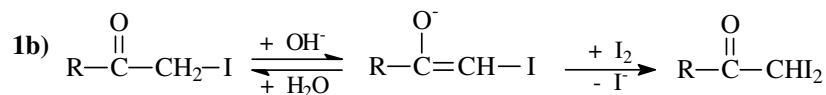
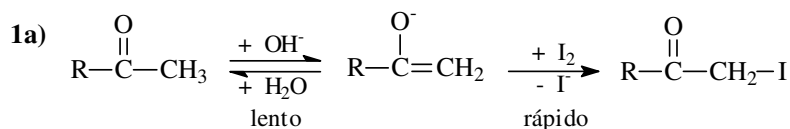
está deslocado, na ordem de 100 vezes, para o lado esquerdo.

### 1.5.11 Reações em posição $\alpha$

A maioria destas reações será discutida no capítulo 6, onde o foco preparativo é a criação de uma nova ligação C-C. Aqui sejam mostrados apenas as halogenações e o nitrosamento. A acidez do  $\alpha$ -H se explica com o efeito retirador de elétrons, **-I**, do grupo carbonila. Reações em posição  $\alpha$  com eletrófilos são possíveis, tanto em ambiente ácido como em ambiente básico; o substrato de partida no primeiro caso é o enol, e no segundo caso, o enolato.

#### Reação do halofórmio

A reação do halofórmio (ver também p. 641) é importante, especialmente sob aspectos analíticos. O reagente mais usado é iodo em NaOH.



A reação de iodofórmio ocorre preferencialmente via enolato, cuja formação é a etapa mais lenta nesta sequência. Observa-se uma velocidade mais baixa na adição do primeiro iodo (etapa 1a). Já na adição do segundo iodo (etapa 1b) os  $\alpha$ -H's percebem um efeito retirador de elétrons, do grupo carbonila mais do iodo. Assim, eles podem ser abstraídos com maior facilidade. Desta forma as etapas 1b e 1c ocorrem cada vez mais rapidamente, ou seja, a reação tem caráter auto-catalítico.

O grupo  $\text{-CI}_3$ , onde cada iodo age com efeito  $\text{-I}$ , pode ser abstraído na forma do carbânion (etapa 2). A última etapa é uma reação de ácido-base onde se forma iodofórmio que se precipita em forma de bonitos cristais amarelos. A formação destes cristais serve então como teste qualitativo para metilcetonas. A utilidade preparativa desta reação (p. 641) é relativamente pequena.

A bromação, em analogia à iodação, é uma reação auto-acelerada, onde produtos intermediários não podem ser isolados. Ela ocorre geralmente sob catálise básica. A metilcetona está diretamente bromada para a 1,1,1-tribromocetona<sup>62</sup>.

Diferente na cloração: a reação pode ser catalisada por ácidos ou bases e pode ser parada no produto mono, di ou triclorado. Na maioria das vezes ela ocorre com tanta facilidade que simplesmente basta introduzir  $\text{Cl}_2$  gás sob refrigeração na cetona líquida. Sendo assim, a 1-monocloroacetona é formada numa reação fácil e completa:

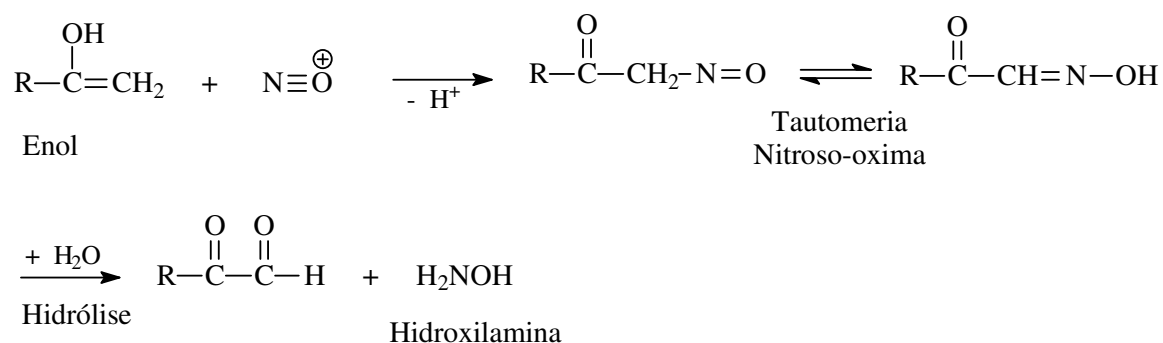


<sup>62</sup> Recomenda-se fazer esse tipo de reação, numa capela de boa ventilação: lembre-se que  $\alpha$ -bromocetonas têm efeito lacrimante (gás de defesa, usado pela polícia nos anos 90)!

O produto desta reação, aliás, provoca lágrimas; portanto, tem sido usado pela polícia em formulações de gases lacrimogêneos.

### Nitrosamento

O nitrosamento (ver também p. 639) só funciona em ambiente ácido, pelo fato de o eletrófilo, no caso o cátion nitrosil, apresentar-se na forma inativa do ácido nitroso,  $\text{HNO}_2$ , em pH mais alto ( $\text{NO}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{HNO}_2$ ).



O composto nitroso que se forma inicialmente está em equilíbrio tautomérico com a aldoxima. A hidrólise desta fornece compostos (1,2)-dicarbonílicos que podem, por exemplo, ser usados como complexantes de metais, com destino em catalisadores homogêneos. Um produto 1,2-dicarbonilado é em geral de difícil acesso (explicação: ver p. 549), portanto é também um equivalente sintético valioso para muitas sínteses.

Esta reação é formalmente uma oxidação do substrato carbonílico em posição  $\alpha$ , acompanhada pela redução do reagente nitrosante para hidroxilamina.

### 1.5.12 Rearranjos em compostos carbonílicos

Em outros contextos já foram mencionados os seguintes rearranjos:

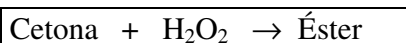
- No sexteto eletrônico do N: *Curtius*, *Hofmann*, *Lossen*, *Hunsdiecker* (p. 376); material de partida: derivados do ácido carboxílico.
- No sexteto eletrônico do C: *Wagner-Meerwein* (p. 16); material de partida: alquila primária com bom grupo abandonador.
- Igualmente no sexteto eletrônico do C: *Wolff* (p. 372); material de partida: diazocetona.
- No sexteto eletrônico do O: processo “cumeno” (p. 89), também a rancificação de gordura (p. 91); material de partida: hidroperóxidos aromáticos e alifáticos, respectivamente.

Neste lugar cabem então mais quatro rearranjos, dos quais o primeiro decorre do sexteto do oxigênio, os seguintes no sexteto do nitrogênio. Todos eles são importantes métodos

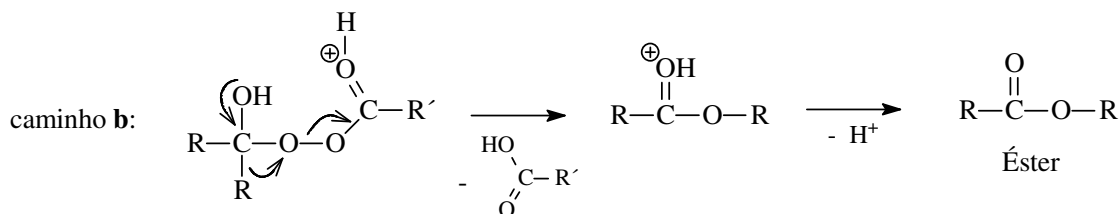
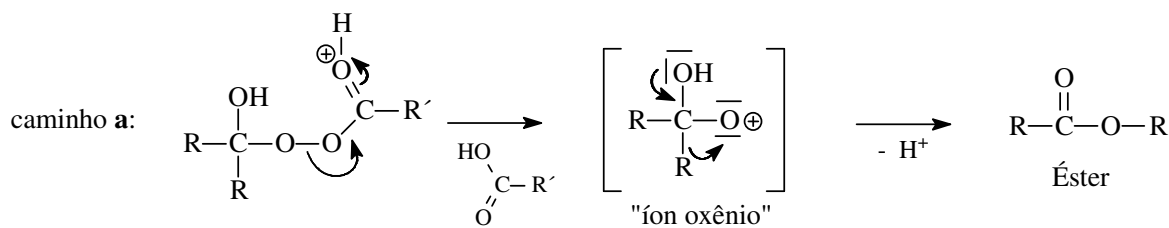
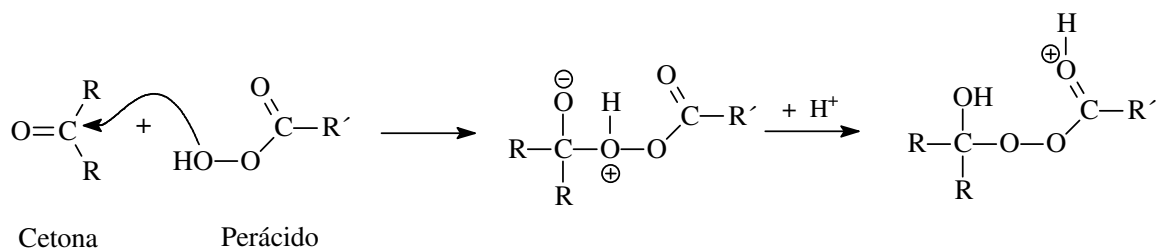
degradativos-oxidativos feitos em cetonas (“degradativo”, visto que o esqueleto carbônico do substrato é quebrado em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila) <sup>63</sup>. O último rearranjo apresentado, o rearranjo de *Favorskii*, é um dos raros exemplos nos quais o esqueleto carbônico se transforma ao redor de um carbânion.

### Oxidação de Baeyer-Villiger

Esta reação tem grande valor preparativo (ver também p. 644). Um resumo da oxidação de *Baeyer-Villiger*, junto com as demais possibilidades de oxidar cetonas, se encontra no anexo 2 deste livro.



Deve-se levar em consideração que  $\text{H}_2\text{O}_2$  em alta concentração é perigoso e pode explodir. É mais eficiente e menos perigoso usar perácidos, em vez da água oxigenada. Isto se deve menos à sua reatividade do que à propriedade de misturar-se melhor com o substrato do que a  $\text{H}_2\text{O}_2$ : a maioria das cetonas não se mistura bem com água (onde se dissolve a maior parte do  $\text{H}_2\text{O}_2$ ); portanto, o contato entre os reagentes fica restrito a uma área pequena e a reação fica muito lenta. O perácido acético e o perácido benzóico são os oxidantes mais usados neste sentido.



<sup>63</sup> Já foram apresentados em outros lugares: degradação de metilcetonas por reação de halofórmio (pp. 416 e **Erro! Indicador não definido.**), e a contração de anéis (p. **Erro! Indicador não definido.**) em cetonas cíclicas.

Embora o caminho **a**, com a formação do íon "oxênio", seja historicamente mais importante, a existência de um oxigênio com sexteto de elétrons nunca foi comprovada, e os argumentos para sua existência são cada vez mais fracos, pois a reação de *Baeyer-Villiger* ocorre com bastante facilidade (visto que a formação de um íon oxênio livre deve ser um processo altamente endotérmico). Hoje se acredita em um rearranjo sob movimento sincronizado - saída do ácido carboxílico e mudança do grupo R - o que corresponde mais ao caminho **b**, no esquema acima.

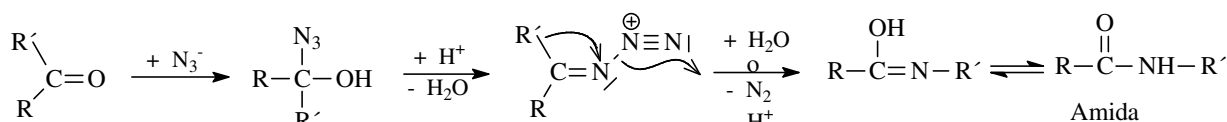
Caso haja dois grupos alternativos, geralmente o melhor doador de elétrons (quer dizer, o grupo com maior efeito **+I**) muda de posição porque é ele que compensa melhor a falta de elétrons no oxigênio. Além deste critério eletrônico, a facilidade de o grupo R se mudar depende também do seu tamanho (efeito estérico). Assim, se conhecem casos de desvios, onde o grupo R menos fornecedor de elétrons muda de posição.

A oxidação de *Baeyer-Villiger* também funciona com cetonas cíclicas, a partir das quais se formam ésteres cíclicos (= lactonas), com um anel ampliado por mais um átomo, o oxigênio:



### Rearranjo de Schmidt

Também a degradação segundo *Schmidt* e o rearranjo de *Beckmann* (ver abaixo) se aplicam em cetonas. O esqueleto carbônico é rompido no local do grupo carbonila. Assim, estes métodos representam vias alternativas e bem vindas à oxidação *Baeyer-Villiger* ou às reações radiculares do tipo *Norrish I* (= cisão  $\alpha$ , ver p. 102).

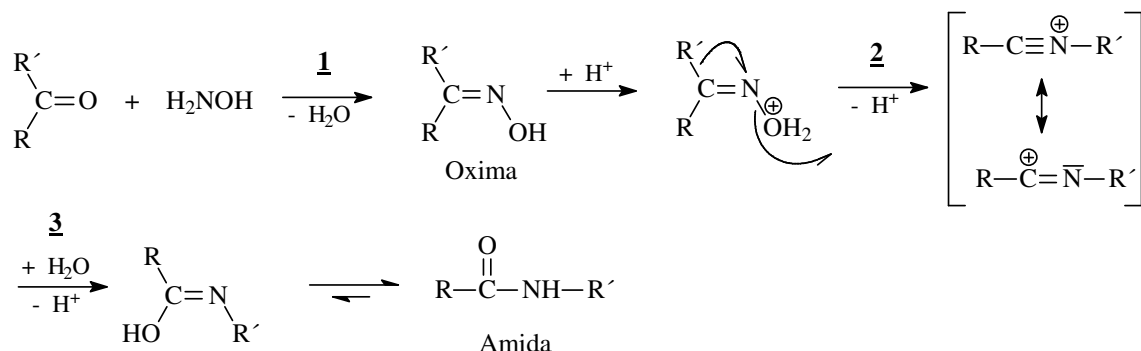


Sob aspectos mecanísticos, estas reações encaixam-se igualmente bem no item 5.4.4, onde foram apresentados rearranjos no grupo carboxila.

Aviso: certas azidas, especialmente as dos metais pesados, são altamente explosivos!

### Rearranjo de Beckmann

Uma cetona reage com hidroxilamina, fornecendo uma oxima (compare p. 395). Esta, por sua vez, pode ser protonada por um ácido mineral concentrado ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), para depois desprender água. A questão de qual dos grupos vai migrar para o nitrogênio com sexteto de elétrons, curiosamente não depende das suas propriedades eletrônicas, mas apenas da posição relativa à água que saiu do complexo. Sempre muda-se o grupo posicionado *anti* (ou *E*). Essa observação é um forte indicativo para que as etapas **2** e **3** ocorram de maneira sincronizada.



Caso se pretenda o produto isomérico deste, onde se mudar o grupo R em vez de R', uma isomerização *in situ* da oxima pode ser tentada. Para este fim, uma complexação da oxima num metal de transição é o método mais promissor.

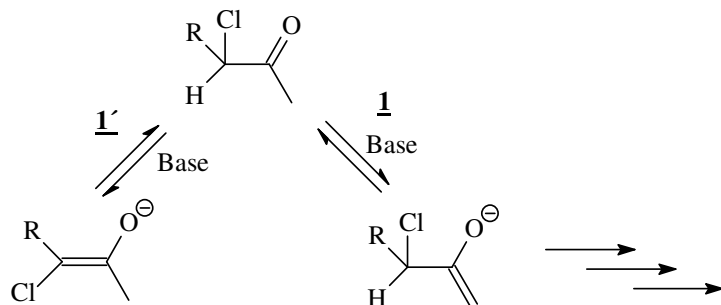
A última etapa representa uma tautomeria, formando uma amida estável.

Uma síntese industrial que decorre por este rearranjo, já foi apresentada na p. 95.

### Rearranjo de Favorskii

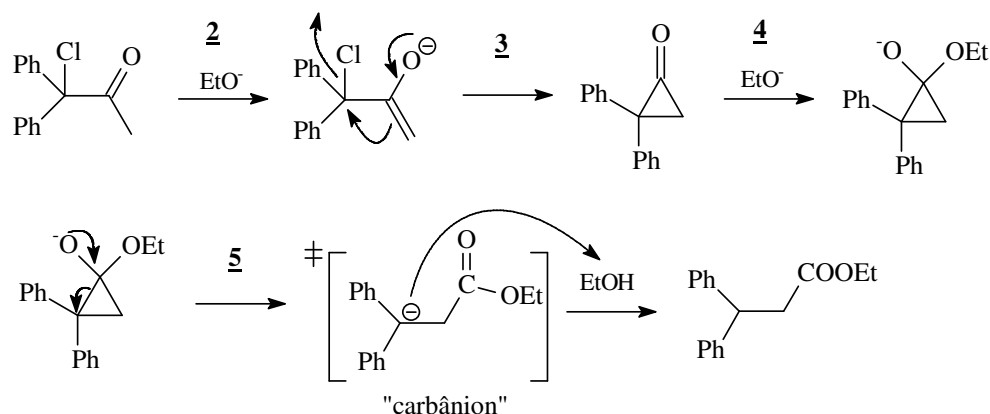
A partir de uma cetona halogenada em posição  $\alpha$  pode-se provocar um rearranjo que leva à formação de um ácido carboxílico ou um éster, sob alongamento da cadeia carbônica.

O mecanismo deste rearranjo é bastante complexo. Inicialmente, uma base leva o substrato ao enolato. Dos dois lados possíveis, o lado halogenado dispõe do próton mais ácido. Porém, somente o enolato menos favorecido (caminho 1) leva à reação de *Favorskii*.

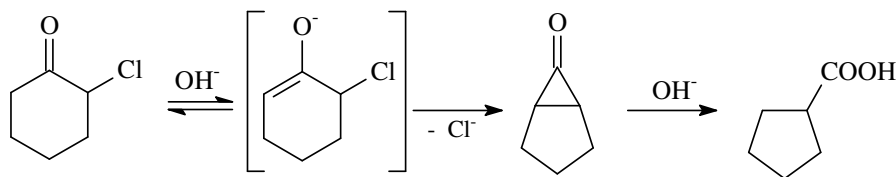


O rearranjo funciona sob catálise básica e percorre um estado cíclico de pouca estabilidade – uma ciclopropanona (etapa 3). A adição nucleofílica do etóxido, etapa 4, fornece um intermediário com excesso de elétrons. Junto à tensão de pequenos anéis, o composto cíclico torna-se instável e uma ligação C-C se rompe (etapa 5). Naquele momento pode-se afirmar um intermediário de caráter carbaniónico, no exemplo a seguir no carbono em posição bis-benzílica. Nesta etapa será definido o produto, visto que será quebrada aquela ligação C-C que levará ao carbanion mais estável. O carbanion mais estável é geralmente o carbono menos substituído ou então aquele carbono que recebe estabilização dos vizinhos por mesomeria (= posição bis-benzílica), como mostrado no exemplo a seguir:





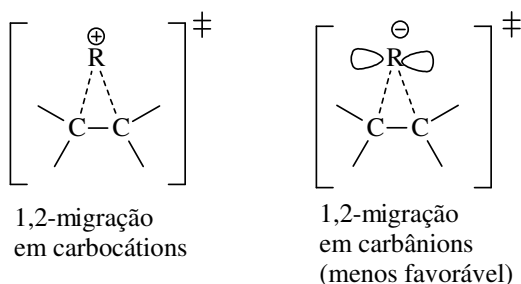
Uma aplicação interessante deste rearranjo é o estreitamento de cetonas cíclicas (sendo uma alternativa à síntese descrita na p. 640). A bromação ou cloração da posição  $\alpha$  e o tratamento com uma base prótica leva a uma cetona intermediária bicíclica. Caso a molécula da partida for um ciclo de  $n$  carbonos, o biciclo seria  $[1,0,(n-1)]$ , por sua vez bastante instável e sujeito ao rearranjo de *Favorskii*. No exemplo a seguir, como também na maioria das cetonas que são submetidas a esta reação, o biciclo é altamente simétrico, assim não importa qual das ligações C-C quebra. O produto fica bem definido, no caso um ácido (ou um éster) com um ciclo de  $(n-1)$  carbonos.



Este é um raro exemplo de um rearranjo decorrendo num carbânion <sup>64</sup>. Por que é tão raro? Deve-se procurar a explicação no par de elétrons não-ligante no carbânion, que precisa de bastante espaço <sup>65</sup>. A situação estérica no complexo ativado, portanto, é mais apertada do que no carbocátion onde não há elétrons neste orbital, quer dizer, espaço desocupado. Além disso, a migração 1,2 de um vizinho para um carbocátion envolve 2 elétrons, enquanto o mesmo deslocamento num carbânion abrange 4 elétrons em movimento. Dois destes somente cabem em um orbital antiligante - o que aumenta a energia do complexo ativado.

<sup>64</sup> Outros exemplos são referidos no contexto da ciclização de *Ramberg-Bäcklund* (p. **Erro! Indicador não definido.**) e na síntese de *Corey-Fuchs* (p. **Erro! Indicador não definido.**).

<sup>65</sup> A medição em ângulos de aminas revelou que um par de elétrons requer mais espaço do que um átomo de hidrogênio!



Aliás, a formação do próprio substrato desta reação, a cetona  $\alpha$ -halogenada (p. 409), ocorre via enolato, que também pode ser visto como estado carbaniônico (p. 384).

## 1.6 Reações dos compostos carbonilados com organometálicos

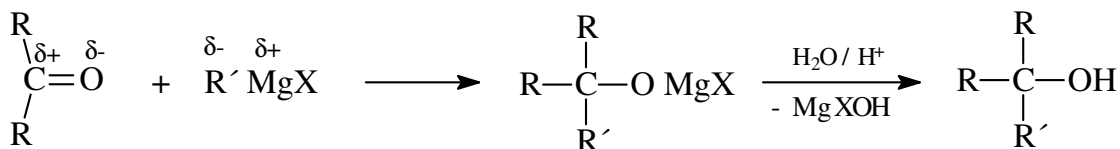
As reações de substratos com grupo carbonila (aldeídos, cetonas, derivados do ácido carboxílico) com organometálicos têm um alto valor preparativo - a não dizer que elas representam a classe mais versátil das reações dos compostos carbonílicos. Informe-se no capítulo 10.1, sobre o preparo e as características principais (reatividade, estabilidade) dos diversos compostos organometálicos. A parte negativa destes compostos "carbanóides" <sup>66</sup> reage com o carbono positivado do grupo carbonila, enquanto a parte metálica geralmente forma um subproduto sem valor. As reações geralmente são bem controláveis e direcionadas. Neste capítulo, então, conheceremos a mais importante estratégia para criar uma nova ligação carbono-carbono.

### 1.6.1 A reação de Grignard

A reação de *Grignard* (V. *Grignard*, Nancy; prêmio Nobel em 1912) é a mais importante e mais versátil reação dos organometálicos. Em muitos livros é referida como "condensação", mais no sentido de se criar uma nova ligação carbono-carbono do que no de uma reação onde se libera água. Neste texto usaremos a expressão "condensação", em ambos os sentidos, para reações das quais resulta uma nova ligação C-C (aqui e especialmente no capítulo 6) e também em situações onde se forma uma molécula maior, sob exclusão de água ou um a outra pequena molécula. Na sua definição mais ampla, a síntese de *Grignard* pode ser descrita como reação entre um componente com carbono positivado e um composto organo-magnésio.

Protótipo da reação de *Grignard*:

<sup>66</sup> A expressão ~óide é usada para exprimir semelhança. Carbanóide abrange então todos os compostos organometálicos, pois todos têm um carbono rico em elétrons, não obstante quantos porcentos de caráter iônico ou covalente. Detalhes no cap. **Erro! Fonte de referência não encontrada..**



No início do século passado usavam-se compostos organo-zinco, que foram depois substituídos pelos compostos organo-magnésio, por fornecerem rendimentos melhores. Atualmente, em muitas reações de *Grignard* o Mg está sendo substituído pelo Li.

Obtém-se o reagente de *Grignard*,  $\text{R}'\text{MgX}$ , através da reação do brometo ou cloreto orgânico e grânulos de magnésio metálico. A reação é fortemente exotérmica e deve ser realizada sob refrigeração intensa (isto é, solvente volátil e condensador de *Dimroth* ou *Graham*).

Os solventes mais comuns são (ver também Tabela 22, p. 420):

- Éter dietílico ( $T_{\text{eb}} = 35^\circ\text{C}$ ) e
- THF ( $T_{\text{eb}} = 65^\circ\text{C}$ ).

Mais recentemente usam-se também:

- DME (= **dimetoxietano**;  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ;  $T_{\text{eb}} = 85^\circ\text{C}$ ) e
- A amina TMEDA (= **tetrametiletilenodiamina**;  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $T_{\text{eb}} = 120^\circ\text{C}$ ), com êxito.

Mas também outros solventes não nucleofílicos podem ser usados - desde que estejam apróticos; exemplos são anisol ou dibutiléter. Os solventes próticos, dentre outros a água e alcoóis, devem ser rigorosamente excluídos, porque levam ao hidróxido (alcóxido) de magnésio, sob desprendimento de  $\text{H}_2$  - logo, produtos sem valor preparativo, por terem apenas um O negativo, em vez de um C negativado.

A síntese do reagente de *Grignard* às vezes não quer começar, ou seja, percorre um período de indução. Para ultrapassá-lo, a mistura reacional pode ser exposta a ultra-som; também pode-se acrescentar traços de ácido de *Lewis*, preferencialmente uma gota de  $\text{Br}_2$ , um grão de  $\text{MgBr}_2$  anidro,  $\text{CCl}_4$  ou um grão de  $\text{I}_2$ . Com o iodo, por exemplo, se consegue destruir a camada oxídica protetora na superfície dos grânulos ou da fita do Mg metal e, assim, ativá-lo. Isto pode também ser feito por aquecimento prévio das raspas de magnésio com um grão de  $\text{I}_2$  sobre a chama aberta. Além do mais, o  $\text{MgI}_2$  formado em traços ajuda a remover os últimos restos de umidade da mistura. Deve-se lembrar que as sínteses orgânicas com os metais mais eletropositivos (álcali, alcalino-terrosos, Al) precisam de condições rigorosamente anodras e livres de álcool ou qualquer outro solvente com atividade prótica (ver pp. 159 e 664); igualmente recomendado é o trabalho sob atmosfera inerte, pois o oxigênio do ar pode levar a produtos paralelos ou, no pior caso, ao incêndio.

Não é possível obter o reagente de *Grignard* a partir de 1,2-dihaleto. Nestes casos se observa uma reação diferente, fornecendo o alqueno com altos rendimentos. O mecanismo desta é em todo análogo à desalogenação com zinco (ver p. 146).

### Mecanismo da reação de *Grignard*

Apesar do seu alto valor preparativo e dos 100 anos de experiência com essa reação, o mecanismo ainda não está perfeitamente entendido em todos os pormenores. As dúvidas já começam no próprio reagente de *Grignard*, que pode se apresentar em estruturas diferentes, dependendo das condições (solvente, temperatura) e da estrutura do grupo orgânico. Por

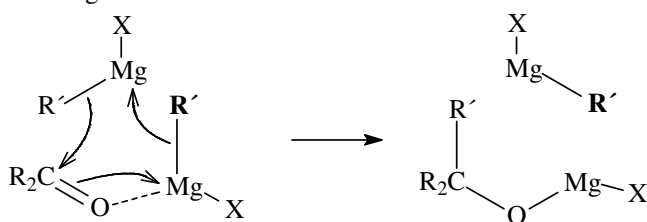
r.m.n. verificou-se que o brometo de metilmagnésio em éter dietílico se apresenta na forma  $[(CH_3)_2Mg + MgBr_2]$ ; já o brometo de fenilmagnésio em éter dietílico existe em um complexo tetraédrico em volta do metal,  $[PhMgBr \cdot 2 Et_2O]$ , comprovado por difração de raios-X.

Para a própria reação de *Grignard* existem muitas indicações para a existência de um estado de transição (cíclico), no qual participam uma molécula do substrato carbonílico e duas moléculas do reagente de *Grignard*. O argumento mais forte é fornecido pela cinética da reação:

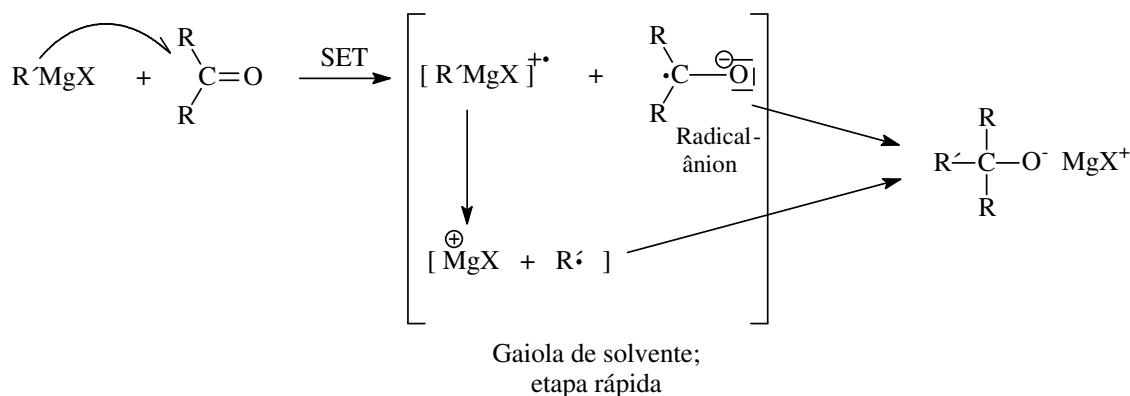
$$v = k \cdot [Cetona] \cdot [Grignard]^2.$$

Porém, a transferência do grupo  $R'$  (no esquema abaixo, em **negrito**), de um Mg para um outro Mg não foi comprovada. O último mecanismo proposto <sup>67</sup> inclui a transferência de elétrons desemparelhados (SET), onde o magnésio é oxidado e o composto orgânico é reduzido aos poucos. O ponto central deste mecanismo é que os radicais, uma vez formados, não se movimentam livremente, mas ficam juntos, presos numa gaiola de solvente. A última etapa é a recombinação dos radicais formando o produto, o alcóxido, com rendimentos extraordinariamente bons:

Mecanismo antigo:



Mecanismo novo:



### 1.6.2 Reações paralelas da reação de *Grignard*

Uma série de reações paralelas acompanha, infelizmente, a reação de *Grignard*. Um estado de transição bem organizado é bastante desfavorável, do ponto de vista entrópico. O alto

<sup>67</sup> E.C.Ashby, The mechanisms of Grignard reagent addition to ketones, Accounts Chem.Res. 7 (1974) 272.

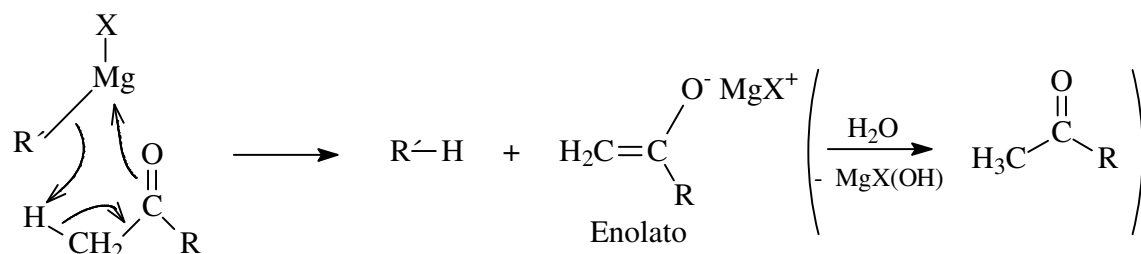
grau de organização torna a reação principal demorada, o complexo fica vulnerável e os caminhos para reações paralelas e indesejadas estão abertos. Quando, além disso, os substituintes R, tanto no composto organometálico quanto no substrato carbonílico, são volumosos ou ramificados, os rendimentos podem cair até 20%!

A falha mais comum é a decomposição do reagente de *Grignard*, causada por traços de umidade. Em geral, qualquer ácido de *Brønsted* (ácido carboxílico, água, fenóis, alcoóis, tióis,...) consome o reagente, que se perde na forma de um sal inútil de magnésio e um hidrocarboneto, R-H / Ar-H (R/Ar: proveniente do reagente de *Grignard*). Outra causa para rendimentos baixos pode ser a presença de CO<sub>2</sub> atmosférico, que reage rapidamente quando estiver em contato com o composto organo-magnésio (p. 664); o oxigênio atmosférico também reage, formando hidroperóxidos perigosos (p. 653). A maioria das sínteses é feita em éter (dietiléter, THF ou dioxano), sob refluxo. Estes solventes produzem uma almofada de vapores que cobre o meio reativo, por ser mais denso do que o ar. Em sínteses mais difíceis e demoradas, porém, esta camada protetora não é suficiente e a reação de *Grignard* deve ser feita sob atmosfera de argônio.

Além destas reações paralelas devido à contaminação por substâncias do ambiente, existem mais dois caminhos paralelos, que nem mesmo com atmosfera inerte podem ser impedidos:

### Migração de prótons

Não apenas os ácidos clássicos de *Brønsted*, mas também o próprio substrato com grupo carbonila pode decompor o reagente de *Grignard* por meio de uma reação prótica. Isto se deve à elevada acidez do(s) hidrogênio(s) em posição  $\alpha$  ( $pK_a \geq 20$ ).

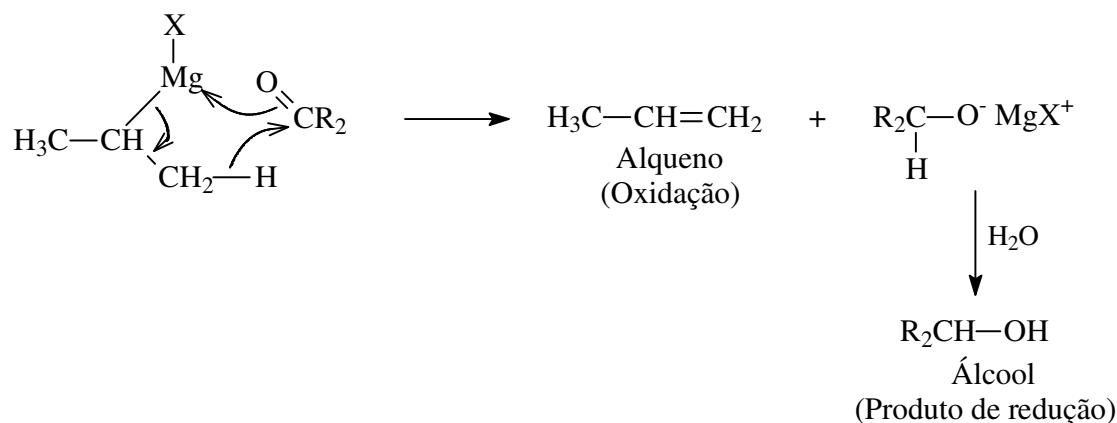


O substrato carbonilado não sofre grande mudança por esta reação, como se vê na etapa da hidrólise deste esquema, mas o reagente de *Grignard* se perde.

### Transferência de hidreto

Como a parte orgânica do reagente R-MgX já está negativada, então é facilitada a saída de um hidreto, H<sup>-</sup>. O grupo R abandona neste caso um hidreto em posição  $\beta$ , para depois perder o metal da posição  $\alpha$ , também. O resultado desta “eliminação  $\beta$ ” é o alqueno.

O alvo do hidreto não é o magnésio, o que poderíamos esperar pela sua proximidade na molécula, mas sim, é outro substrato carbonílico. Essa reatividade será melhor entendida quando estudarmos o efeito redutor dos hidretos metálicos (p. 604). A transferência do hidreto representa uma redução do composto carbonílico, com o produto sendo um álcool:



Nota-se que esta reação redox, como toda transferência de hidreto, é bastante lenta (compare, por exemplo, a reação de *Cannizzaro* p. 406). Este fato abre caminhos para se impedir ou, pelo menos, reprimir, essa reação paralela: por adição controlada de ácidos de *Lewis* (jamais um ácido de *Brønsted*!). Geralmente, adiciona-se  $\text{MgBr}_2$  anidro, que complexa no oxigênio do composto carbonílico. Por esta medida aumenta-se a eletrofilia do carbono carbonílico - o que favorece em primeiro lugar o caminho principal da reação de *Grignard*. O rendimento pode ser até mesmo duplicado com esta medida.

Esta reação paralela é um dos motivos para se substituir hoje em dia o reagente clássico  $\text{R-MgX}$ , por compostos organo-lítio<sup>68</sup>. Os compostos  $\text{RLi}$  têm um caráter mais carbanóide ainda do que  $\text{RMgX}$ ; mesmo assim, eles geralmente não pedem a adição de ácidos de *Lewis*. Assim, representam os nucleófilos mais reativos e mais “limpos”. Os demais motivos de se usar reagentes  $\text{R-Li}$  são:

- Melhores rendimentos na reação com cetonas com grupos R de alto impedimento estérico;
- Na reação com substratos carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados eles rendem mais aduto 1,2 e menos o aduto 1,4 (= orientação *Michael*, p. 504), em comparação ao reagente  $\text{R-MgX}$ ;
- Seu manuseio é mais seguro, por serem menos pirofóricos (reação com água e oxigênio é mais devagar do que em outros organometálicos).

Certamente uma desvantagem dos compostos  $\text{R-Li}$  é a sua elevada reatividade frente éteres que - em quase todos os métodos clássicos - são usados como solventes. Para dar idéia, seguem os tempos de meia-vida, para alguns sistemas típicos (siglas usadas, ver p. 416):

Tabela 4. Tempos de meia-vida do reagente organo-lítio, em solventes típicos para reações do tipo *Grignard*.

Solvente/temp.	n-BuLi	sec-BuLi	t-BuLi	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})-\text{Li}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{SiMe}_3)-\text{Li}$
THF/-20 °C			360 min		

<sup>68</sup> Artigos de revisão: V.H. Gessner, C. Daschlein, C. Strohmman, Structure formation principles and reactivity of organolithium compounds. *Chem.Eur.J.* **15** (2009), 3320-3334.

G. Wu, M. Huang, Organolithium reagents in pharmaceutical asymmetric processes. *Chem.Rev.* **106** (2006), 2596-2616.

THF/+20 °C			40 min	> 15 h	17 h
THF/+35 °C	10 min				
THF/TMEDA/-20 °C	55 h				
THF/TMEDA/ 0 °C	340 min				
THF/TMEDA/+20 °C	40 min				
Éter/-20 °C			480 min		
Éter/0 °C			61 min		
Éter/+20 °C	153 h		< 30 min		17 dias
Éter/+35 °C	31 h				
Éter/TMEDA/+20 °C	603 min				
DME/-70 °C		120 min	11 min		
DME/-20 °C	110 min	2 min	<< 2 min		
DME/0 °C	6 min				

### Resumo das reações de compostos carbonilados com o reagente de *Grignard*

(Uma lista mais completa se encontra no anexo 2 deste livro.)

A seguinte tabela contém as mais importantes reações do reagente de *Grignard* com compostos carbonílicos e carboxílicos. Em todos os casos, o carbono ligado ao oxigênio sofre redução, pois perde a dupla-ligação com o oxigênio (eletronegatividade, EN = 3,5) e ganha um novo vizinho carbono. Por esta razão, a reação de *Grignard* e as outras reações de organometálicos com carbonos positivados se chamam também de “acoplamento redutivo”. A variedade dos possíveis produtos e a flexibilidade da reação de *Grignard* é impressionante.

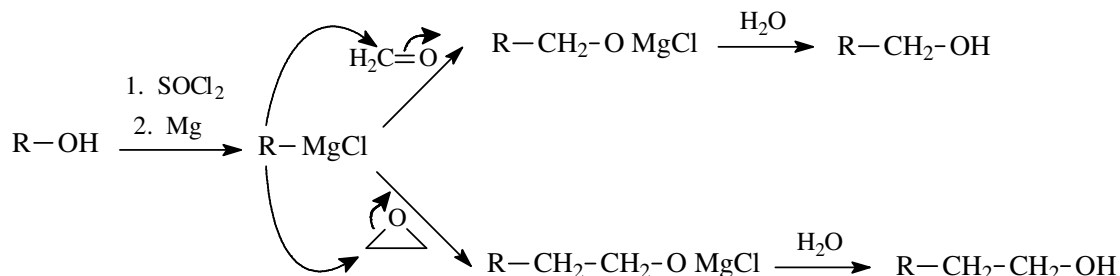
Tabela 5. Espectro dos produtos acessíveis pela reação de Grignard

Substrato		Produto	
$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ Formaldeído	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	Álcool primário (+ $-\text{CH}_2-$ )
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$ Óxido de etileno	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	Álcool primário (+ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}'-\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ Aldeído	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}'-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$	Álcool secundário
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}-\text{R}'' \end{array}$ Éster do ácido fórmico	$\xrightarrow{+ 2 \text{R-MgX}}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$	Álcool secundário simétrico
$\text{R}'_2\text{C}=\text{O}$ Cetona	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{CR}'_2-\text{OH}$	Álcool terciário
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}'-\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}-\text{R}'' \end{array}$ Éster	$\xrightarrow{+ 2 \text{R-MgX}}$	$\text{R}'-\text{CR}_2-\text{OH}$	Álcool terciário
$\text{H}-\text{C}(\text{OR}')_3$ Ortoéster do ácido fórmico	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{(R'O)}_2\text{CH}-\text{R}$ Acetal	$\xrightarrow{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}}$ $\text{R}-\text{CHO}$ Aldeído
$\text{R}'-\text{CN}$ Nitrila	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}'-\text{C}=\text{N}^- \end{array}$	$\xrightarrow{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}}$ $\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}'-\text{C}=\text{O} \end{array}$ Cetona
$\text{CO}_2$ Gelo seco	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{COO}^-$	$\xrightarrow{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}}$ $\text{R}-\text{COOH}$ Ácido carboxílico
$\text{O}_2$	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{O}-\text{O}^- \text{MgX}^+$	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$ $\text{R}-\text{OH}$ Álcool
" $\text{H}^+$ " qualquer ácido de Brönsted	$\xrightarrow{+ \text{R-MgX}}$	$\text{R}-\text{H}$	Alcano

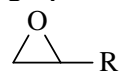
No início desta lista são referidos dois métodos de obtenção de alcoóis primários. Ambos representam importantes estratégias para alongar a cadeia carbônica em R, por uma e duas unidades, respectivamente. Com o alongamento das cadeias carbônicas em destaque, se



entendem as duas linhas de síntese a seguir, com alcoóis primários, tanto de material de partida como de produtos:

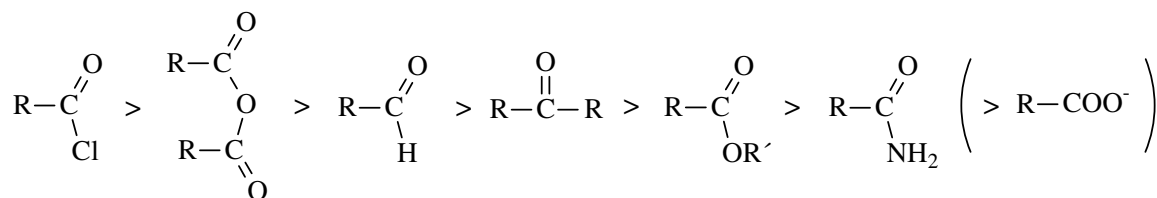


O epóxido (= oxirano) pode ser visto como um composto pseudo-carbonílico, também referido como composto carbonílico "vinílico". Portanto, tem a mesma polarização de um grupo C=O, isto é, carbonos positivados. Caso seja usado um epóxido assimétrico,

R, o ataque nucleofílico do carbanóide ocorre com alta seletividade no carbono menos substituído – principalmente por motivos estéricos.

A reatividade dos compostos carbonílicos frente ao reagente carbanóide depende da polarização  $\delta^+$  no carbono: quando mais positivado, mais fácil o ataque nucleofílico do carbanóide. Assim, obtemos a seguinte sequência de reatividade na síntese de *Grignard*.

Figura 3. Reatividades relativas dos compostos carbonilados, frente o reagente organometálico



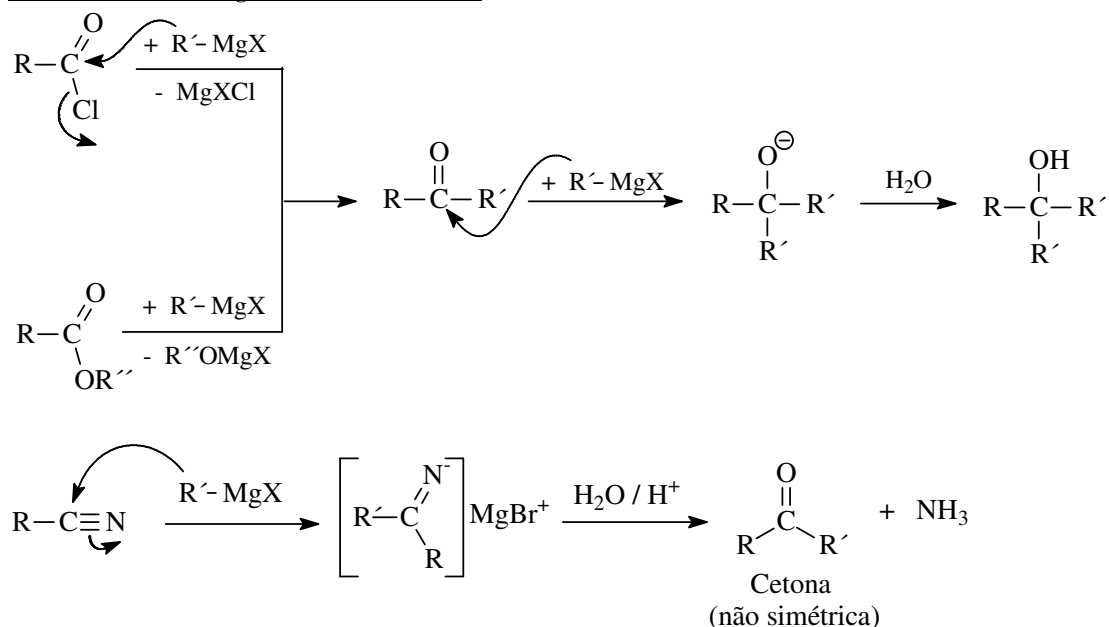
Os argumentos para essa reatividade diferenciada são as mesmas que foram estabelecidas para a sequência de reatividade na acilação (Figura 30, na p. 343).

A reatividade relativamente baixa do éster se deve ao efeito **+M** do grupo alcoxila, que na verdade supercompensa o efeito indutivo **-I** do oxigênio. Já no cloreto de acila, não se tem mais a preponderância do efeito mesomérico. Lembre-se que os efeitos **I** e **M** são de magnitudes comparáveis para os substituintes halogênicos (ver p. 307). Os tamanhos dos orbitais,  $\pi$  do carbono e  $n$  do cloro, são bastante desiguais, portanto o efeito **+M** do cloro fica bastante reduzido. Ao mesmo tempo continua a diferença em eletronegatividade, entre C e Cl, que causa um forte efeito **-I** no carbono. Por isso, o cloro é um forte retirador de elétrons e então exerce efeito ativante na reação de *Grignard*.

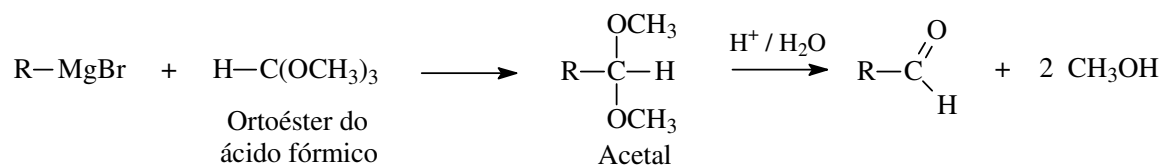
O próprio ácido carboxílico não é apropriado para a reação de *Grignard*, devido seu hidrogênio ácido que destrói o reagente R-MgX instantaneamente. Também o carboxilato não fornece bons resultados, devido à carga negativa que repele o reagente carbanóide RMgX. Os derivados mais indicados são, portanto, o éster, o cloreto de acila (ambos

reagem duas vezes e fornecem alcoóis terciários, ver também esquema abaixo) e a nitrila (que reage somente uma vez, fornecendo a cetona após hidrólise, ver também p. 598).

As sínteses de *Grignard* mais viáveis:

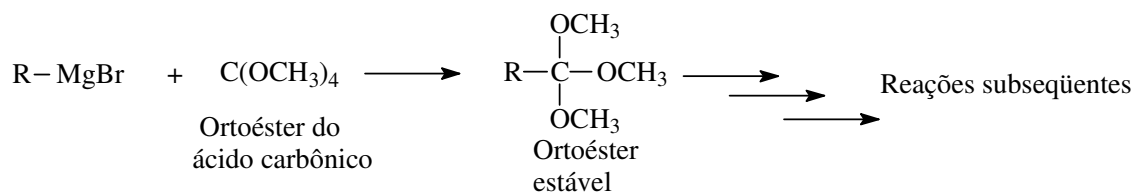


A obtenção de aldeídos via reação de *Grignard* parece impossível, já que o grupo carbonila do próprio aldeído mostra alta reatividade frente ao reagente organometálico. Porém, existe um substrato especial que permite parar a reação no estado certo de redução: é o ortoéster do ácido fórmico<sup>69</sup>. O acetal que resulta da reação com um equivalente do reagente de *Grignard* é bastante estável e não reage com um segundo equivalente do reagente de *Grignard*. Após a extinção da reação (inglês: *quenching*) com álcool e o tratamento com água o acetal ainda continua estável (p. 388). Somente ao acidificar o ambiente ele se degrada e fornece o aldeído de maneira segura e completa.



Interessante também é o acesso aos ortoésteres (por sua vez um reagente bastante versátil, ver pp. 364 e 388), via reação de *Grignard*. Funciona a partir do ortoéster do ácido carbônico,  $\text{C}(\text{OR})_4$ ; o mecanismo é semelhante ao da reação acima.

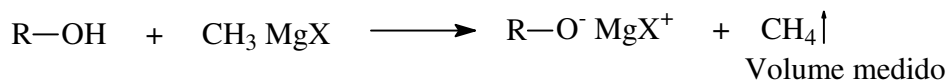
<sup>69</sup> Após tudo que foi dito sobre o efeito indutivo, mesomérico e espacial, dos grupos  $-\text{OCH}_3$ , é difícil acreditar que o carbono em ortoésteres ainda está positivado ( $\text{C}^{\delta+}$ ). Sendo assim, a reatividade do ortoéster frente o reagente carbanóide (reagente de *Grignard*; nucleófilo forte), nós surpreende, como também foi o caso nos acetais, compare p. 395.



O reagente R-MgX reage com bastante facilidade com a umidade, O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> da atmosfera (ver pp. 653 e 664, respectivamente). Portanto, as reações de *Grignard* mais demoradas e difíceis devem ser executadas sob atmosfera inerte. É melhor usar argônio porque até o N<sub>2</sub>, geralmente muito inerte, é vulnerável frente bases fortes e metais reativos, então pode reagir com o reagente de *Grignard*, levando a nitretos indesejados.

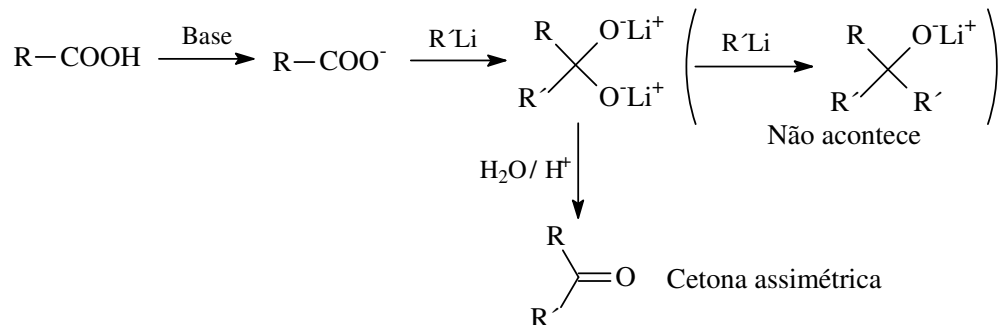
Por outro lado, é possível promover justamente estas reações com H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, e assim, torná-las as reações principais. O valor preparativo da reação com gás carbônico é a introdução do grupo carboxilato; isso implica um alongamento da cadeia carbônica do substrato por uma unidade. O valor da reação com O<sub>2</sub> é comentado na p. 653.

O último exemplo da lista acima parece ser inútil, do ponto de vista preparativo. Mas tem certa relevância analítica: segundo *Zerewitinoff*, podem ser determinados quantitativamente hidrogênios ácidos em compostos orgânicos. O "*Grignard* de metila" desprende metano que pode ser facilmente quantificado por volumetria. Segue um exemplo no qual a substância ácida a ser analisada é um álcool:



#### Reação de compostos carbonílicos com outros reagentes organometálicos

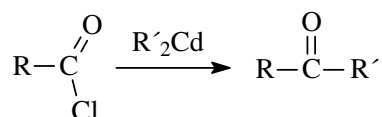
Um método mais novo para se obter cetonas assimétricas, como alternativa bem vinda à reação de *Grignard* com nitrilas (p. 598), é a partir do carboxilato. No entanto, o método somente funciona com o composto organometálico mais reativo, R'Li (ver também p. 367). Neste caso, o acoplamento redutivo pára realmente no equivalente da cetona<sup>70</sup>, porque o intermediário é um diânion (isto é, duas cargas negativas quase vizinhas), que impede a aproximação de mais um reagente carbaniônico, R'Li.



<sup>70</sup> M.J.Jorgenson, Org.React. **18** (1970) 1.

A estratégia oposta é usada na síntese descrita a seguir, fornecendo igualmente uma cetona assimétrica.

Ao aplicar organometálicos menos reativos que o reagente clássico  $\text{RMgX}$ , apenas os derivados carbonílicos mais ativados reagem. Um bom exemplo são os reagentes organocádmio (ver também p. 598) que reagem unicamente com cloretos de acila. Ao contrário do reagente  $\text{RMgX}$ , não há duplo ataque, mas a reação pára na etapa da cetona; o reagente  $\text{R}'_2\text{Cd}$  simplesmente é muito fraco para atacar o produto primário mais uma vez.



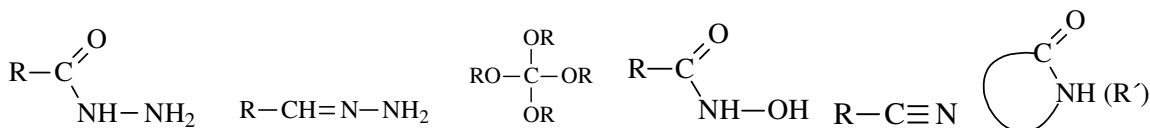
O fato de que o substrato não reage com dois carbanóides torna esta estratégia até superior à reação clássica de *Grignard* com nitrilas e fornece cetonas com rendimentos excelentes.

O reagente  $\text{R}'\text{Li}$  fornece então os nucleófilos mais fortes (e menos seletivos), enquanto o  $\text{R}'_2\text{Cd}$  é bastante fraco, mas muito seletivo. Existem também organometálicos de reatividade intermediária (ver as reações típicas, no cap. 10.1.2). O método padrão para sua obtenção é a transmetalização (p. 668). O reagente organo-titânio, por exemplo, é acessível a partir de reagente de *Grignard* e cloreto de titânio. Este destaca-se por reagir seletivamente com aldeídos, enquanto a reação com cetonas geralmente fica ausente<sup>71</sup> (lembre-se que isto não foi possível com o reagente clássico organo-magnésio, que reage tanto com aldeídos quanto com cetonas).

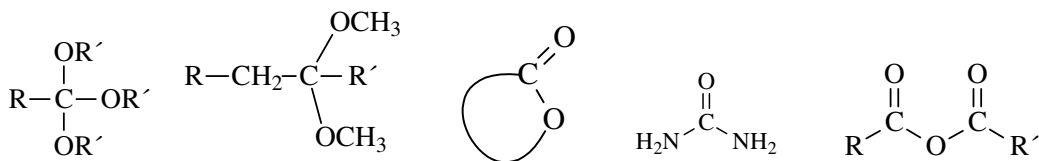
## 1.7 Exercícios. Assunto: reações no grupo carbonila

1) Em Tabela 19 (p. 334) se encontram resumidos os efeitos termodinâmicos que explicam a diferença em acidez. Reproduza com suas próprias palavras, e em frases completas, porque o ácido trifluoracético é mais forte do que o ácido acético.

2) Os seguintes compostos têm certa relevância na síntese e/ou na analítica orgânica. Procure seus nomes triviais.



<sup>71</sup> M.T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer Berlin **1986**



3) A reação mais aplicada nos derivados do ácido carboxílico é a substituição nucleofílica no carbono(+3).

- Indique três derivados do ácido carboxílico que são mais reativos que a substância mãe.
- Indique três derivados do ácido carboxílico que são menos reativos que a substância mãe.
- Rascunhe o mecanismo padrão desta substituição.

4) Quais métodos você conhece para ativar o ácido carboxílico livre, transformando-o em seu cloreto?

5) O que se entende por "catálise nucleofílica"?

6) Explique o funcionamento da separação de uma mistura de aminas primárias, secundárias e terciárias, conhecida como separação de *Hinsberg*.

7) a) Anote a reação global, da produção de biodiesel.

b) Quais são os possíveis catalisadores desta reação?

c) Procure argumentos que expliquem por que o metóxido de sódio atualmente ganha preferência como catalisador, neste processo industrial.

8) Em um substrato de estrutura molecular mais complexa, pode surgir a necessidade de se proteger um grupo ácido carboxílico.

a) Quais poderiam ser os motivos de se proteger o grupo ácido carboxílico?

b) Quais são os critérios a serem respeitados, ao introduzir um grupo protetor?

c) Quais são os métodos preferidos para se introduzir um protetor para o ácido carboxílico?

9) Compare as reações de saponificação de ésteres, amidas e nitrilas, sob os seguintes aspectos: possíveis catalisadores; temperatura; tempo de reação; rendimento.

10) A reação de *Ritter* é um método de derivatizar nitrilas. Descreva o funcionamento da reação, indicando reagentes, princípio do mecanismo e produto.

11) Quais são os métodos mais comuns para produzir cetenos (*in situ*, logicamente)?

12) Na página 375 foi referida a reação entre o dicloroceteno e o ciclopentadieno. Conforme alegado no capítulo 3.5.6, um dieno deste pode também reagir no sentido de uma cicloadição [2+4]. O ceteno é bastante reativo e entrará neste esquema como dienófilo. Certamente, as condições reacionais decidirão sobre a porcentagem com que este produto se formará.

a) Esboce a reação [2+4], descrevendo a estrutura molecular do produto.

**b)** Na verdade, são dois produtos que resultam desta cicloadição (dois enantiômeros). Desenhe esses produtos quirais e indique o carbono assimétrico.

**13)** "Degradação" é uma expressão vulgarmente usada quando algum objeto se transforma e perde valor. Na química orgânica, no entanto, ela expressa uma reação que envolve a fragmentação (= quebra) do esqueleto carbônico. Que o esqueleto carbônico em ácidos carboxílicos e derivados não é um "santo gral", pode ser visto por meio de uma série de degradações. Mencione esses métodos, seus reagentes e seus valores preparativos.

**14)** Compare a reatividade nas posições  $\alpha$ , em cetonas e em ácidos carboxílicos.

**15)** O  $\alpha$ -haleto do ácido carboxílico é um reagente versátil. Uma das suas aplicações mais conhecidas é a reação de *Reformatsky*.

**a)** Descreva os reagentes e o produto desta síntese.

**b)** No mecanismo desta reação, qual o fato mais marcante?

**c)** Quais são as desvantagens e/ou perigos desta síntese?

**16)** Indique as reatividades em todas as partes das estruturas que são percorridas durante a tautomeria ceto-enólica.

**17)** O método mais comum de proteger um grupo carbonila em uma síntese mais complexa é via acetal.

**a)** Descreva a reação da formação do acetal, a partir de uma cetona.

**b)** Essa mesma reação tem relevância, também na química dos açúcares. Descreva a reação e sua utilidade.

**18) a)** Como fazer um enoléter?

**b)** Para que servem os enoléteres (também chamados de viniléteres)?

**c)** Existe um derivado com nitrogênio que preenche o papel do enoléter?

**19) a)** Em qual/quais categoria(s) encaixa a reação clássica de *Cannizzaro*: ácido-base, oxidação, redução, polimerização, complexação?

**b)** Essa reação ocorre com muito facilidade? Justifique.

**c)** Quais são as desvantagens/restrições preparativas desta reação?

**20) a)** O que todos os compostos organometálicos têm em comum?

**b)** De que propriedade atômica depende a reatividade do carbono, em compostos organometálicos?

**c)** Qual o caráter iônico das ligações nos seguintes compostos, em %? Oriente-se nas eletronegatividades, indicadas na sua tabela periódica e na Tabela 35, p. 662.

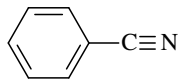
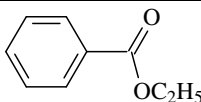
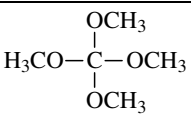
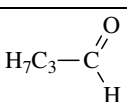
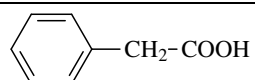
NaCl, MgF<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NH<sub>3</sub> ?

Compare com o caráter iônico das ligações relevantes na química organometálica:

C-Li, C-Mg e C-Cu.

**d)** Que fator influencia na reatividade de compostos organometálicos, além da diferença em eletronegatividade?

21) Complete a seguinte tabela:

Substrato	Reagente de <i>Grignard</i>	Produto
	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-MgBr}$	
	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-MgBr}$	
	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-MgBr}$	
$\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-MgBr}$	
		
$\text{CO}_2$		

22) Na p. 420 foram mencionados três derivados do ácido carboxílico que reagem de maneira especialmente satisfatória com o reagente de *Grignard*: o cloreto de acila, o éster e a nitrila.

a) Quais são os produtos destas reações?

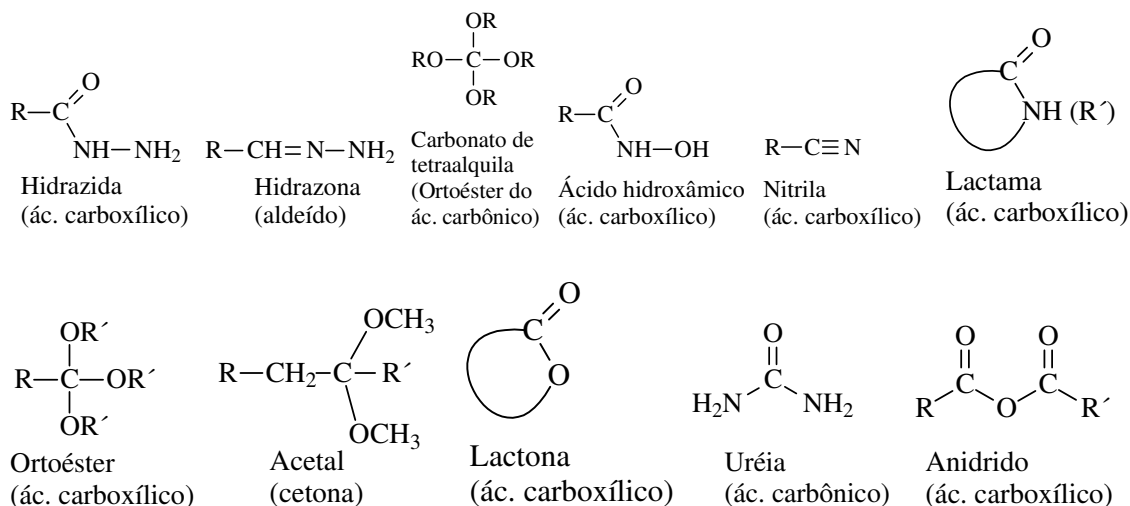
b) Procure um argumento por que a nitrila somente reage uma vez com o reagente de *Grignard*.

## 1.8 Respostas dos exercícios de reações no grupo carbonila

1) A acidez destes compostos pode ser explicada com base das estabilidades dos seus respectivos ânions, em solução aquosa. Um efeito entálpico (isto é, a diferença em estabilidade entre o ácido e sua forma desprotonada,  $\Delta H$ ) é irrelevante, pois as reações são praticamente atérmicas. Mas podemos esperar um efeito entrópico. Em geral um ácido fica mais forte quando seu ânion (= base) fica mais estável. Realmente, o trifluoracetato se destaca por ter uma carga negativa melhor distribuído do que o acetato, e isso aumenta (ligeiramente) sua estabilidade. Também significa que não há necessidade de se criar uma camada de solvente o que, por outro lado, é o caso do acetato, no qual a carga negativa fica localizada no oxigênio e o grau de organização da água nas suas imediações é alto. Como um alto grau de organização ( $\Delta S$  negativo) é desvantajoso para o andamento de uma reação, então podemos esperar maior probabilidade para a formação do ânion trifluoracetato do que do acetato dissolvido. Mais trifluoracetato implica mais prótons na solução. O ácido mais forte é, portanto, o trifluoracético.

2) Indicado em parênteses: substância mãe do derivado. É recomendado identificar a substância mãe através do número de oxidação (NOX) do carbono funcional:

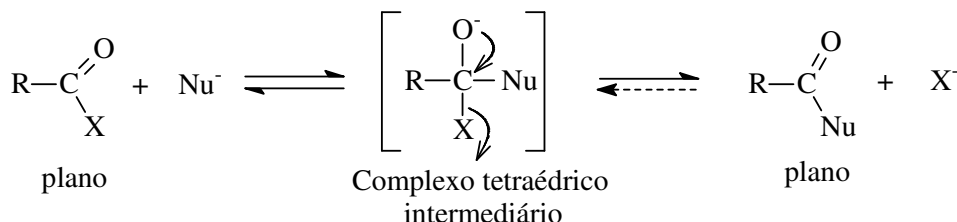
NOX 1 = aldeído; NOX 2 = cetona; NOX 3 = ácido carboxílico e NOX 4 = ácido carbônico.



3) a) Ceteno, cloreto carboxílico, anidrido, azida, éster.

b) Amida, nitrila, carboxilatos de metais.

c)



4) Os métodos padrões para a sua síntese, a partir do ácido carboxílico ou do carboxilato de sódio, são:

- $\text{SOCl}_2$  : reagente de cloração mais utilizado, por ser mais barato; menos reativo do que  $\text{PCl}_3$  e  $\text{PCl}_5$ .
- $\text{PCl}_3$  : reatividade média; cada mol reage com até três mols de grupos carboxílicos.
- $\text{PCl}_5$  : reagente de cloração mais poderoso do que  $\text{PCl}_3$ , porém reage somente com um equivalente de ácido carboxílico. Lembre-se que o sub-produto desta cloração, o  $\text{POCl}_3$ , não reage mais com o ácido carboxílico, mas reage mais duas vezes com o carboxilato!
- Cloreto de oxalila,  $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  um reagente cada vez mais procurado e também mais em conta.

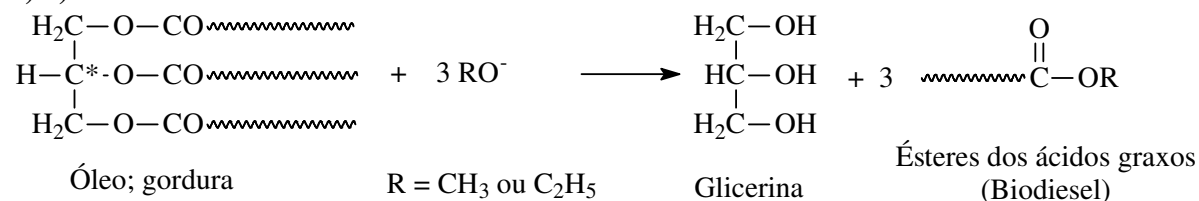
5) Em substituições nucleofílicas no grupo acila pode haver ataque de um nucleófilo que não fornece um produto de substituição estável. Geralmente usa-se uma amina terciária



alifática ou piridina. Em ambos os casos, a nucleofilia é suficientemente alta para atacar o carbono em cloretos de acila e anidridos; porém, o "produto" tem um nitrogênio quaternário, isto é, uma carga positiva. Como isso é termodinamicamente desfavorável, então a amina pode ser trocada com facilidade para um outro reagente nucleofílico que leva a um produto sem carga e, portanto, mais estável.

6) O princípio da separação de *Hinsberg* é a alta reatividade das aminas frente o cloreto do ácido sulfônico (que, por sua vez, é ainda mais reativo frente a nucleófilos do que o cloreto do ácido carboxílico). Sendo assim, as aminas primária e secundária reagem voluntariamente, enquanto a reação da amina terciária, devido a impedimentos estéricos, é muito lenta, então pode ser separada da mistura na sua forma originária (ou em forma do seu sal,  $\text{NR}_3\text{H}^+ \text{Ar-SO}_3^-$ ). A mistura das sulfonamidas das aminas primária e secundária é separada por filtração, já que ambas são substâncias sólidas e pouco solúveis. Finalmente, um tratamento da mistura sólida com solução fortemente alcalina leva à desprotonação da sulfonamida primária, que aumenta sua solubilidade e a leva para a fase aquosa. No entanto, a sulfonamida secundária permanece insolúvel na água e pode então ser separada por filtração.

**7) a)**



**b)** Essa reação é uma transesterificação, portanto pode ser catalisada, tanto por ácidos como por bases. O ácido, no caso, ativa a parte proveniente do ácido graxo, protonando o oxigênio duplamente ligado. Em consequência, a eletrofilia do carbono carboxílico aumenta e pode ser atacado pelo nucleófilo (fraco) R-OH. O catalisador básico, por outro lado, aumenta a reatividade do nucleófilo: mesmo sendo em pequena proporção, a base consegue desprotonar o álcool e o transforma em um alcóxido - um nucleófilo muito melhor.

c) Embora a catálise ácida seja um método viável, a indústria ainda não a aplica em grande escala, por vários motivos:

- 1) O ácido não promove a compatibilidade entre a gordura e a fase polar (onde se encontra o reagente álcool, o produto glicerina, a umidade da matéria prima e os sais). Consequência inevitável de uma mistura bifásica e incompatível é uma reação bastante lenta.
- 2) É mais caro usar um ácido com certo caráter hidrofóbico (tal como ácido toluenossulfônico), do que hidróxido ou alcóxido.
- 3) É difícil separar o catalisador ácido, do produto de biodiesel, para atender as exigências das normas estabelecidas para um combustível de qualidade.
- 4) Restos do catalisador ácido (e também os ácidos graxos livres que sepre se formam em menor grau) causam corrosão em elevada escala, tanto no equipamento da fábrica do biodiesel, quanto nos motores de combustão dos consumidores.

Um catalisador básico, por outro lado, é

- 1) barato.
- 2) mais eficaz por promover a compatibilidade entre as fases do processo. Lembre-se que os sais dos ácidos graxos formados em menor grau, são os nossos sabões clássicos, que evidentemente compatibilizam gordura e a fase polar. Por outro lado, a presença de sabões dificulta a purificação do biodiesel, já que a separação das fases após a reação é dificultada, pela formação de uma emulsão (e espuma). Estes "poréns" mostram que o processo alcalino não é livre de problemas operacionais, a serem melhorados constantemente pelos engenheiros.
- 3) Devido à sua afinidade com a água, retira a umidade prejudicial da mistura reacional.
- 4) Os alcóxidos são catalisadores muito eficazes, acelerando o processo bastante e levando a rendimentos muito altos que facilitam a purificação do produto final, o biodiesel.

**8) a)** Em algumas reações o efeito prótico do grupo -COOH pode representar um obstáculo: quando o efeito tampão na mistura reacional diminui a reatividade do reagente.

Outro argumento: a solubilidade em ambiente apolar fica mais alta, ao transformar o ácido carboxílico em um dos seus derivados (éster, ortoéster ou amida). Assim, podem esperar-se velocidades mais altas com reagentes lipofílicos e rendimentos maiores, ao aplicar os derivados hidrofobizados.

**b)** Um grupo protetor ideal

- deve ser de fácil introdução,
- resiste às condições da etapa reacional principal,
- direciona a reação principal e reprime os desvios reacionais e finalmente,
- deve ser de fácil remoção do substrato protegido, de maneira que nenhum outro grupo funcional leve prejuízo.

**c)** Esterificação com *t*-butanol, tricloroetanol ou com álcool benzílico; ou usar o ortoéster.

**9)**

	<b>Éster</b>	<b>Amida</b>	<b>Nitrila</b>
<b>possíveis catalisadores</b>	ácidos (de <i>Brønsted</i> ) e bases	ácidos (de <i>Brønsted</i> ) e bases	somente ácidos fortes
<b>temperatura</b>	altas, em ambos os casos	altas, em ambos os casos	altas
<b>tempo de reação</b>	demorado em ambos os casos	muito demorado	demorado
<b>rendimento</b>	alto, especialmente no caso da catálise básica	alto, especialmente no caso da catálise ácida	moderado

**10)** A reação de *Ritter* transforma nitrilas em amidas, usando um álcool terciário ou um alqueno e um catalisador ácido de *Lewis* (reagentes muito semelhantes à alquilação de *Friedel-Crafts*, ver p. 287). Em uma etapa prévia forma-se um carbocátion terciário, relativamente estável, que ataca em seguida o nitrogênio da nitrila. Esse é um dos raros exemplos onde há reação no heteroátomo - e não no C - de um derivado do ácido

carboxílico, formando um aduto estável. Neste caso forma-se, após desprotonação e tautomeria, uma amida primária.

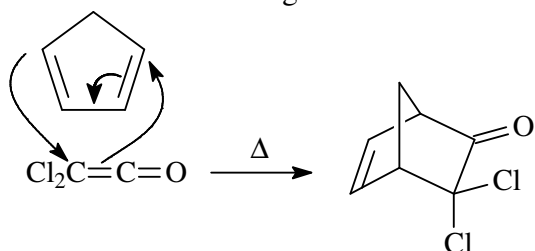
**11)** A substância mãe, o ceteno  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , é produzido de maneira mais eficaz, na "lâmpada de ceteno"; o material de partida é acetona que se desproporciona ao entrar em contato com o fio metálico quente.

Um método aplicado a nível industrial é a pirólise de ácido acético.

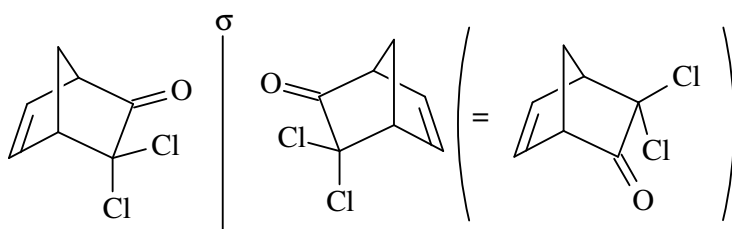
Sínteses especiais e somente aplicadas em pequena escala são:

- Redução do brometo de  $\alpha$ -bromo ácido carboxílico,  $\text{R}-\text{CH}_2\text{Br}-\text{COBr}$ , usando zinco em pó;
- Reação de benzila,  $\text{Ph}-\text{CO}-\text{CO}-\text{Ph}$ , com hidrazina, em seguida a redução, leva a um composto diazo intermediário. Sua decomposição provoca um rearranjo (de *Wolff*), fornecendo o ceteno de difenila.

**12) a)** A cicloadição [2+4] não precisa de reagentes com alta polaridade - pelo contrário, alta polaridade em um dos participantes atrapalha o movimento sincronizado dos elétrons  $\pi$  nessa reação eletrocíclica. Consequentemente, o ceteno entra nessa cicloadição só com seus carbonos e deixa o oxigênio fora.



**b)** Têm-se duas formas de cicloadição do dicloroceteno no ciclopentadieno que levam a produtos cíclicos em proporções (probabilidades) iguais. Quando não há nenhuma estereosseletividade (isto é, ausência de matrizes, suportes ou complexantes quirais) a síntese leva inevitavelmente a uma mistura racêmica de dois produtos. São estes:



(Note que somente os carbonos em posição de cabeça de ponte são assimétricos.)

**13)** Podemos referir a degradação de *Curtius*, *Hofmann*, *Lossen*, *Hunsdiecker* e *Kolbe*, onde as primeiras três percorrem estados de transição catiônicos (caso comum) e as últimas duas são radiculares (muito raro, por outro lado, são rearranjos aniônicos, ver um único exemplo na p. 413)

Curtius: Cloreto do ácido carboxílico + azida  $\rightarrow$  isocianato  $\rightarrow$  amina (com esqueleto de uma unidade  $\text{CH}_2$  mais curto)

Hofmann: Amida + bromo (solução alcalina)  $\rightarrow$  isocianato  $\rightarrow$  amina (com esqueleto de uma unidade  $\text{CH}_2$  mais curto)

Lossen: Ácido hidroxâmico + cloreto de acetila ( $\text{H}_3\text{C-COCl}$ )  $\rightarrow$  N-acetilamida  $\rightarrow$  isocianato  $\rightarrow$  amina (com esqueleto de uma unidade  $\text{CH}_2$  mais curto)

Hunsdiecker: Carboxilato de prata + bromo  $\rightarrow$  bromocarboxilato +  $\text{AgBr}$   $\rightarrow$  Brometo orgânico (com esqueleto mais curto de um carbono) +  $\text{CO}_2$

Kolbe: Carboxilato (oxidação anódica)  $\rightarrow$  descarboxilação  $\rightarrow$  dimerização radicalar. Resulta um hidrocarboneto com  $(2x-2)$  carbonos, sendo  $x$  = número de carbonos no material de partida.

**14)** A posição  $\alpha$  em cetonas é mais acessível para reações químicas, do que a posição  $\alpha$  em ácidos carboxílicos e derivados. Responsável é a tautomeria ceto-enólica que, no caso do ácido carboxílico, é pouco desenvolvida, devido ao efeito **+M** do segundo oxigênio do grupo carboxílico.

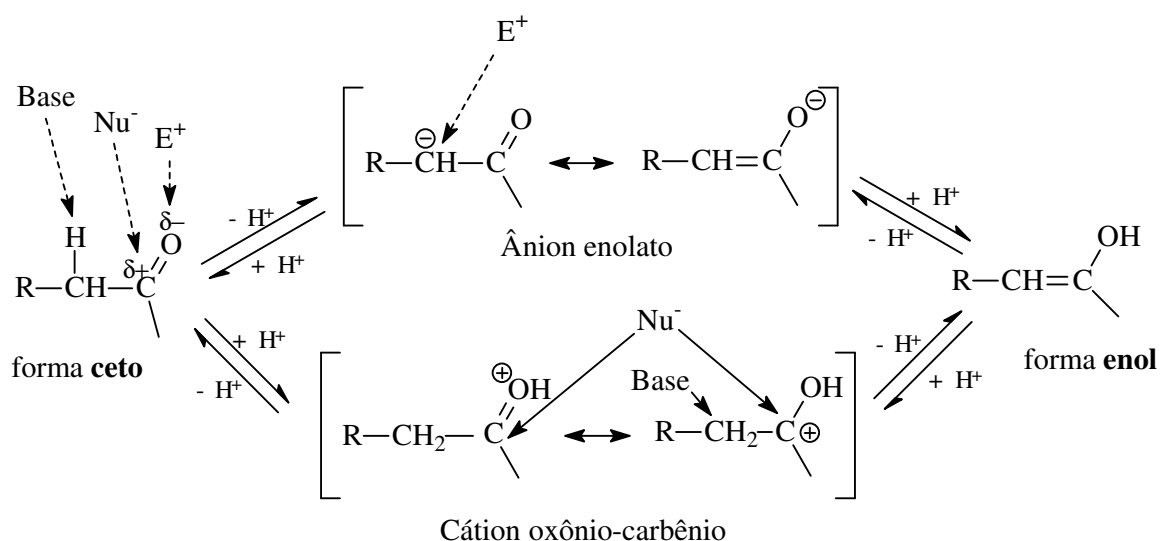
Um exemplo: A bromação em posição  $\alpha$  é de fácil realização no caso da acetona (é só aplicar uma solução aquosa alcalina de bromo, ver p. 409), enquanto a bromação do ácido carboxílico (ou seu brometo) requer um catalisador eficiente, em forma de  $\text{PBr}_3$  (ver p. 379).

**15) a)** Éster do ácido  $\alpha$ -bromocarboxílico + zinco em pó; na segunda etapa: acrescentar um aldeído. Produto: Éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, com esqueleto carbônico ampliado pelo número de carbonos do aldeído.

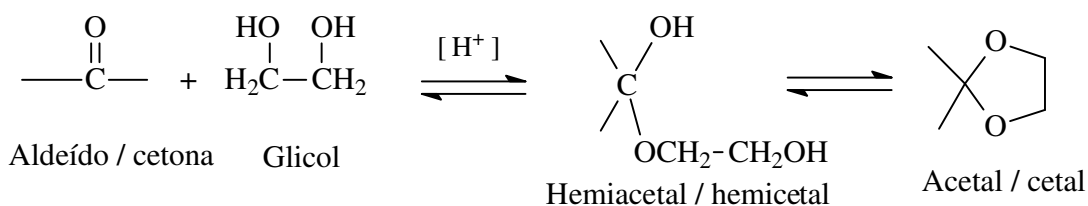
**b)** Na primeira etapa, o acréscimo de zinco provoca uma inversão da polarização no carbono  $\alpha$  do derivado do éster.

**c)** Como toda reação organometálica (inclusive a famosa reação de *Grignard*), essa síntese pode percorrer um período de indução. Neste momento o sistema está fora do seu equilíbrio termodinâmico, ou seja, se encontra num estado supercrítico. Daí o experimentador pode contar a qualquer momento com um começo súbito e veemente.

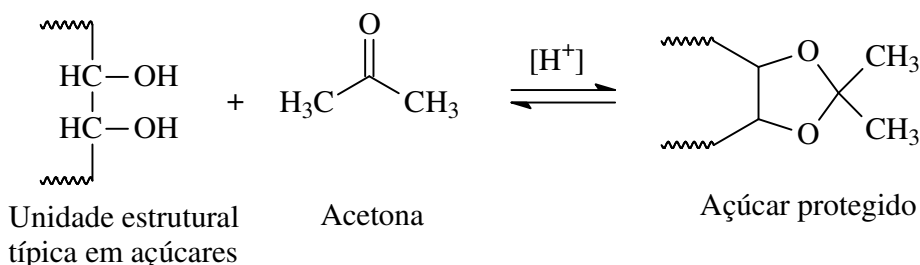
**16)**



**17) a)** A proteção do grupo  $C=O$  pode ser realizada por reação com álcool, de preferência catalisada por ácidos. Especialmente a reação com o etilenoglicol provou-se útil, por ser uma reação fácil e completa, para proteger aldeídos e cetonas. Forma-se um acetal cíclico, por sua vez muito estável em ambiente básico. Igualmente inerte são os acetais frente nucleófilos. A remoção do grupo protetor ocorre facilmente, ao tratar o acetal com ácidos minerais diluídos (= o reverso da sua síntese; ver abaixo):

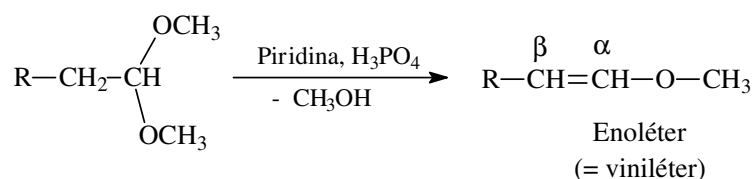


**b)** O elemento estrutural mais marcante dos açúcares são os grupos hidroxilas situados em carbonos vizinhos ("OHs vicinais"). Sendo essa a mesma estrutura do glicol, então deveria ser possível a sua reação com um composto carbonílico. Na prática usa-se acetona para proteger as hidroxilas vicinais. O composto fica estável durante as etapas feitas em ambiente básico e pode ser abstraído em ambiente ácido.



Uma etapa desta proteção foi apresentada, na síntese de vitamina C a partir da glicose (p. 219).

**18) a)** O método padrão é a partir de acetais/cetais:



**b)** Enoléteres mostram uma reatividade em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila que é superior à da molécula de partida, por que têm mais semelhança com o enol do que com o aldeído/cetona. Isto é vantajoso em todas as reações que visam uma reação em posição  $\alpha$  e onde o próprio grupo carbonila deve ficar fora do acontecimento.

**c)** As enaminas (forma tautomérica: base de *Schiff*), da unidade estrutural geral  $>\text{C}=\text{C}-\text{N}<$ , induzem o mesmo efeito ao composto carbonílico que os enoléteres. Elas deixam o carbono  $\alpha$  ainda mais rico em elétrons do que os enoléteres.

Aplicações: ver pp. 398; 480.

**19) a)** A reação de *Cannizzaro* é uma oxidação/redução. Isso ocorre a partir da mesma substância (não da mesma molécula!), portanto pode ser classificada como desproporcionamento, às vezes chamado de "reação auto-redox".

**b)** A reação não ocorre com facilidade: é uma reação difícil e lenta; enquanto houver caminhos reacionais alternativos, o desproporcionamento de *Cannizzaro* fica em segunda linha. A explicação é a transferência de hidreto a partir de uma molécula orgânica (quer dizer, de origem C-H), o que sempre representa uma etapa difícil.

**c)** Além das desvantagens mencionadas no item b, é a necessidade de base forte como catalisador: isso pode prejudicar outros grupos funcionais no substrato ou catalisar reações paralelas. Algumas das restrições / insuficiências observadas na reação de *Cannizzaro*, foram eliminadas com a técnica de *Tichtchenko*.

**20) a)** Todos os compostos organometálicos têm um carbono negativado (= carbaniônico, ou melhor falado "carbanóide").

**b)** A reatividade do composto organometálico geralmente aumenta junto à polarização da ligação C-M. A medida para a polarização é a diferença em eletronegatividade ( $\Delta\text{EN}$ ), dos átomos vizinhos.

**c)**

	NaCl	MgF <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	C-Li	C-Mg	C-Cu
$\Delta\text{EN}$	2,8	2,7	1,5	0,9	1,5	1,3	0,6
% caráter iônico	82	78	36	15	36	29	8

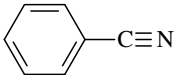
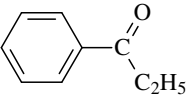
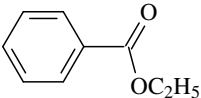
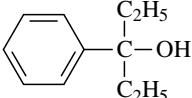
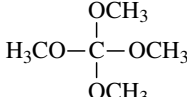
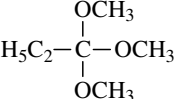
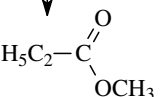
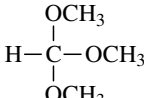
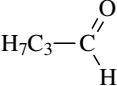
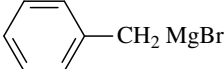
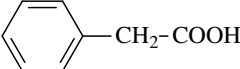
**d)** Segundo fator mais importante para a reatividade dos organometálicos é a polarizabilidade dos participantes da ligação; provou-se mais reativa a ligação duro-mole

(quer dizer, de um átomo pequeno e pouco polarizável e outro átomo grande e altamente polarizável), do que os contatos duro-duro ou mole-mole, que geralmente se destacam por ter alta estabilidade.

Conclusão para compostos organometálicos: quando maior a  $\Delta EN$  entre carbono e metal, maior a camada eletrônica, então mais mole (polarizável) o carbono. Metais desta característica são os mais eletropositivos, então Li, Na, K, Mg e Al. Ao mesmo tempo podemos afirmar que, quanto menor o raio atômico do metal, menor também a compatibilidade da ligação C-M, devido às diferenças em polarizabilidade. Assim, espera-se reatividade especialmente alta de C-Li e C-Mg (ambas são combinações mole-duro).

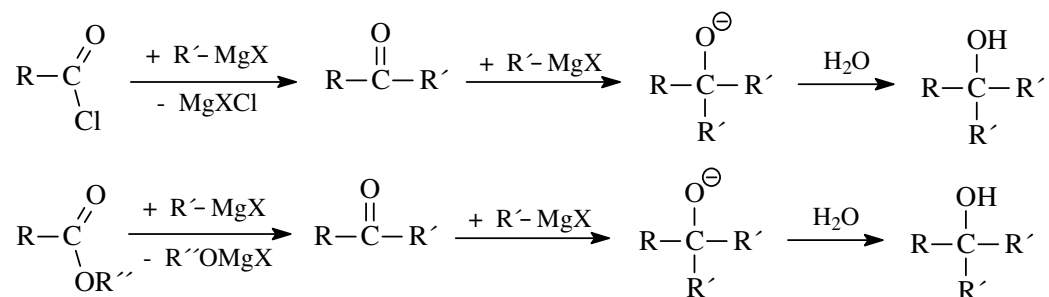
Os dois fatos não apontam necessariamente na mesma direção: a ligação C-Li ( $\Delta EN$  alta; C mole - Li duro) é mais reativa do que C-Ti ( $\Delta EN$  média; duro-duro) ou até C-Cu ( $\Delta EN$  pequena; mole-mole). A reatividade aumenta novamente ao se ter uma ligação C-Hg ou C-Tl ( $\Delta EN$  pequena; C duro- metal mole).

## 21) Reações com reagente de Grignard:

Substrato	Reagente de Grignard	Produto
	$H_5C_2-MgBr$	
	$H_5C_2-MgBr$	
	$H_5C_2-MgBr$	 ↓ Hidrólise 
$H_2O$	$H_5C_2-MgBr$	$H_3C-CH_3$
	$H_7C_3-MgBr$	
$CO_2$		

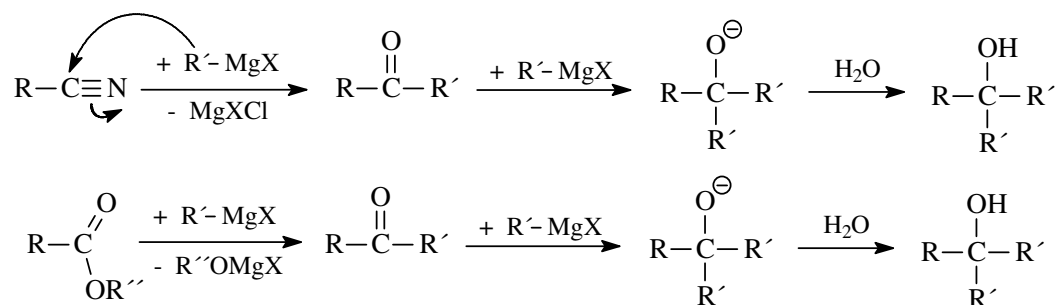
## 22)

a) A partir do cloreto do ácido carboxílico e do éster se obtém o mesmo produto - um álcool terciário. São consumidos dois equivalentes do reagente organometálico (na prática se usa um ligeiro excesso da quantidade calculada).



A partir da nitrila se obtém uma cetona, enquanto somente um equivalente R-MgX foi consumido.

**b)** A nitrila somente reage uma vez com o reagente de *Grignard* porque o primeiro produto já possui uma carga negativa - o que repele o reagente carbaniónico. Assim, um segundo ataque (que iria levar ao diânion) fica ausente. Na etapa da hidrólise final o nitrogênio é substituído, conforme o esperado das iminas ou bases de *Schiff* (ver p. 397; 399).





## 2 Reações de condensação de compostos com grupo carbonila

A expressão “condensação” neste capítulo é usada exclusivamente para indicar a unificação de dois compostos orgânicos, com formação de uma nova ligação carbono-carbono. Isto pode ser efetuado pela aproximação de um carbono positivado a um carbono carbanóide de outra molécula. O carbono positivado, como já deixa supor o título deste capítulo, é disponibilizado pelo grupo carbonila.

### 2.1 A condensação de compostos carbonílicos com eles mesmos ("Autocondensação")

São três propriedades dos compostos carbonílicos que lhes conferem facilidade de fazer autocondensação:

- 1) O carbono eletrofílico do grupo  $C=O$ ;
- 2) O efeito retirador de elétrons que o grupo  $C=O$  exerce sobre o carbono em posição  $\alpha$ , elevando a acidez  $C-H$  nesta posição;
- 3) O equilíbrio ceto-enólico (ver p. 384) que igualmente afrouxa a ligação  $C-H$  na posição  $\alpha$ .

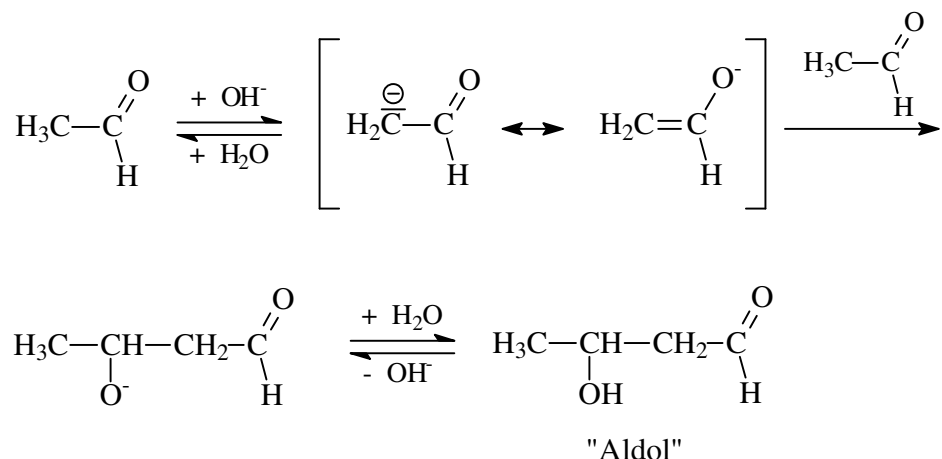
O primeiro argumento refere-se ao carbono aceitador de elétrons, ou seja, o receptor de um carbono nucleofílico. O segundo e terceiro argumento falam do carbono nucleofílico que disponibiliza os elétrons para a nova ligação  $C-C$ , a ser criada durante a autocondensação.

#### 2.1.1 A autocondensação de aldeídos, “Condensação aldólica”

Esta reação funciona somente em ambientes de pH moderado; isto se reflete até na natureza, sendo a condensação aldólica uma das estratégias principais para ampliar o esqueleto carbônico em moléculas de seres vivos. Para ambos os caminhos, catálise básica (mais comum) e catálise ácida, esta reação providencia exemplos importantes.

##### Condensação aldólica sob catálise básica

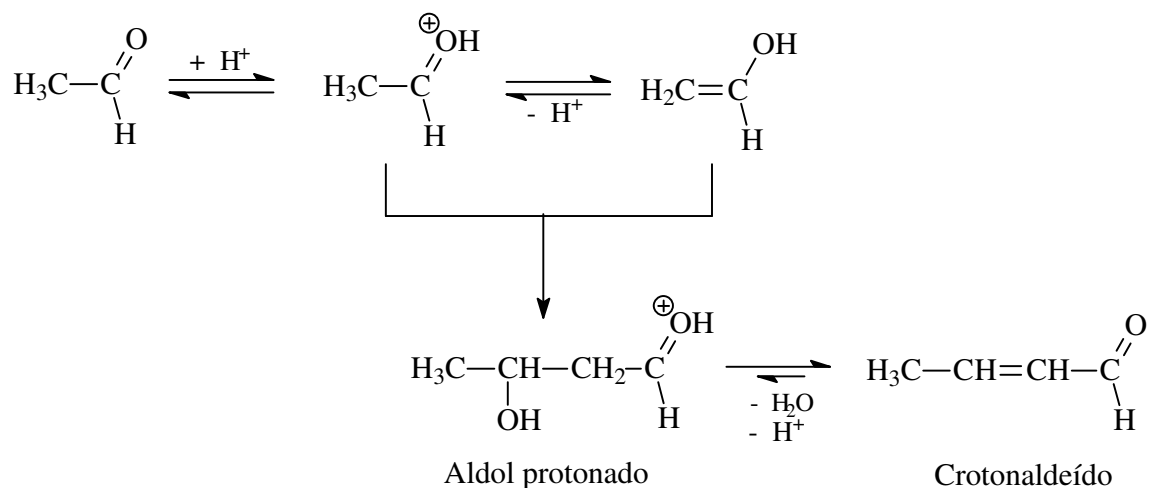
Sob catálise básica, conforme esperado da tautomeria apresentada no cap. 5.5.4, forma-se o enolato, numa etapa que influencia a cinética da reação global. Como a primeira estrutura mesomérica no esquema abaixo deixa esperar, o carbono  $\beta$  tem caráter carbanóide e então pode atacar por um carbono positivado do grupo carbonila do segundo participante da reação.



A dupla ligação do enolato é bastante rica em elétrons, portanto reage facilmente com o carbono positivado do grupo carbonila, presente na outra molécula de aldeído. O produto é um β-hidroxi aldeído, ou simplesmente um “aldol”. Esta síntese é bastante fácil, mas a reação é reversível.

#### Condensação aldólica sob catálise ácida

Sob catálise ácida a reação ocorre via enol. Desta vez o catalisador aumenta a eletrofilia do grupo carbonila. Isto ocorre por protonação do oxigênio que faz com que o carbono fique mais positivado (= eletrofílico). Assim, consegue-se atacar a dupla ligação do enol que por sua vez representa um centro nucleofílico de qualidade média a fraca.



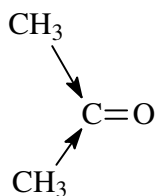
A reação esta vez não pára no aldol, mas elimina prontamente água. Este comportamento é mais pronunciado do que a desidratação de alcoóis secundários comuns, até mais fácil do que em alcoóis terciários (que foi discutida no capítulo da síntese de alquenos, p. 138)! Explicação: o produto desta desidratação tem alta estabilidade (= critério termodinâmico), por ter duplas ligações em conjugação. A vantagem energética desta conjugação foi

estimada em  $17 \text{ kJ mol}^{-1}$  para dienos (p. 125), então deve ser na mesma ordem de grandeza para o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado formado aqui.

Uma técnica recente de polimerização que aproveita da condensação aldólica é descrita na p. 750.

### 2.1.2 Autocondensação das cetonas

Comparando o carbono do grupo  $\text{C}=\text{O}$  em aldeídos e cetonas, pode-se perceber uma eletrofilia inferior do carbono no caso da cetona. Isto se deve ao efeito **+I** do grupo alquila, em comparação ao hidrogênio do aldeído. Além disso, um grupo alquila ocupa mais espaço que H, isto é, funciona como blindagem do  $\text{C}^{\delta+}$  do grupo carbonila. Já estes fatores deixam esperar menor facilidade para "condensações", no caso das cetonas.

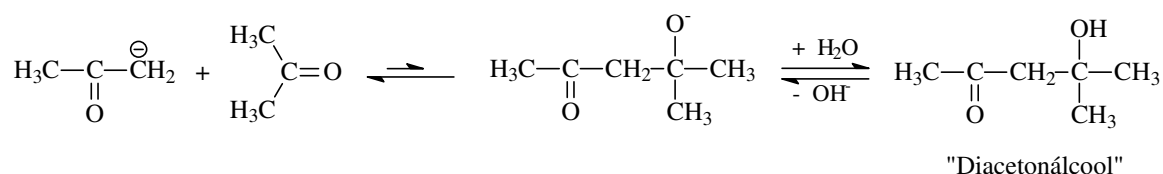


Efeito **+I**

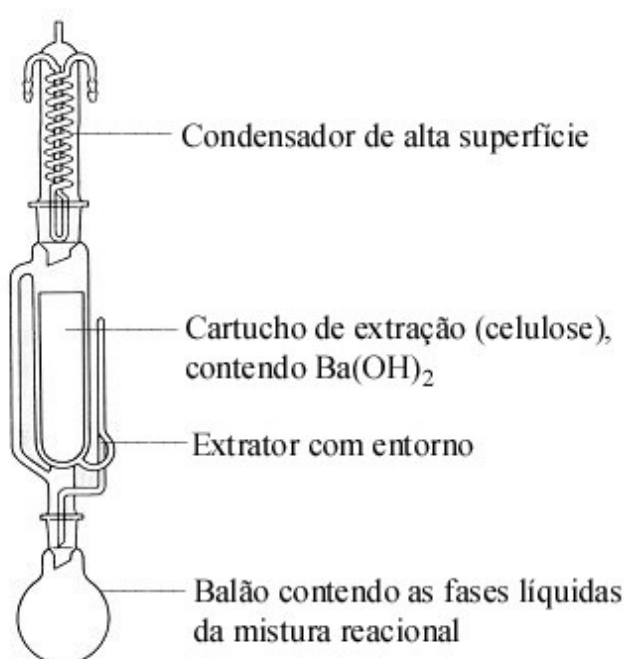
#### Condensação sob catálise básica

A condensação básica de cetonas ocorre também através do carbanóide enolato, porém com menos facilidade do que em aldeídos. O produto da condensação deve ser retirado permanentemente da zona reativa. Somente assim, o equilíbrio pode ser deslocado para a direita. Esta estratégia de deslocar reações equilibradas no sentido desejado foi chamada de controle termodinâmico (ver p. 442) que em geral é possível quando todas as etapas da cascata reacional são reversíveis. Outros exemplos neste capítulo, onde este controle é aplicado com sucesso, são as descarboxilações (= remoção irreversível de  $\text{CO}_2$ , p. 446) e as reações onde se forma um  $\beta$ -dicarbonilânion (acetilacetato, "acac", por exemplo, ver p. 494).

Realização experimental: a autocondensação da acetona ocorre especialmente bem sob catálise com  $\text{Ba(OH)}_2$ , um hidróxido de menor solubilidade:



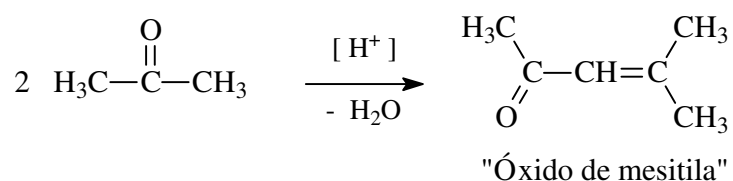
A condensação é realizada de maneira mais adequada em um extrator *Soxhlet*:



O produto, o diacetonalcool, tem um ponto de ebulição muito mais elevado ( $164\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) do que o material de partida, a acetona ( $T_{\text{eb.}} = 56\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Consequentemente, só a acetona está sendo evaporada e, ao completar o tubo do extrator, refluxada para o balão do fundo. Do condensador a acetona goteja em cima do cartucho extrator que contém o catalisador básico. A reação ocorre dentro do extrator onde se forma aproximadamente 1% do produto, a cada ciclo. Logo que o líquido enche o extrator, o entorno puxa toda a mistura líquida para baixo, no balão, onde agora o produto está se acumulando porque está fora do contato com o catalisador. Cada um destes ciclos no *Soxhlet* leva 2 a 3 minutos e são necessários cerca de 80 ciclos para obter um rendimento satisfatório.

#### Condensação sob catálise ácida

Sob catálise ácida, por outro lado, se obtém sem dificuldade o produto, já desidratado:

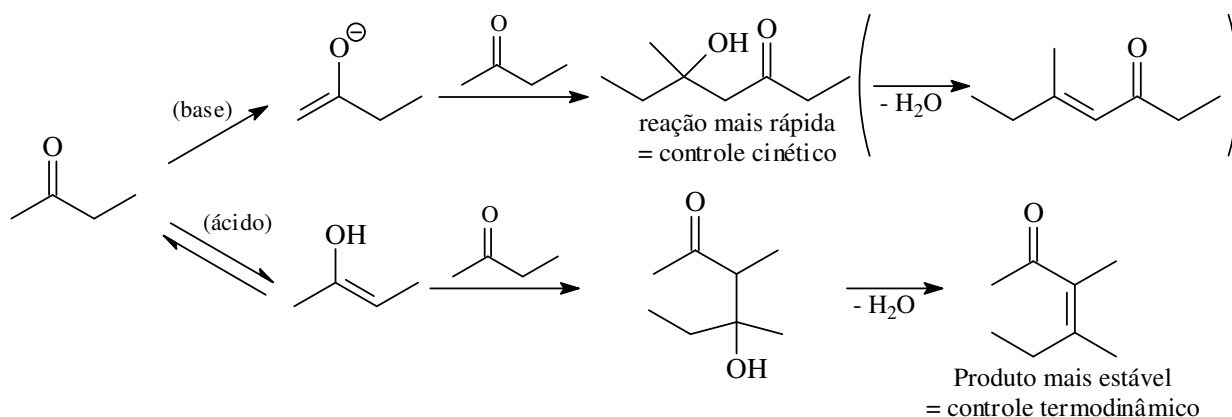


O mecanismo corresponde em todos os aspectos ao da condensação aldólica ácida.

#### Regioseletividade em cetonas assimétricas

Um problema inerente em cetonas assimétricas que não se dá com aldeídos, nem com os ésteres, é o seguinte: a enolização do componente metilênico,  $\text{R}'\text{-CO-R}$ , pode ocorrer em ambos os lados (distinguíveis) do grupo carbonila. Dentro de certos limites a enolização pode ser direcionada pela escolha das condições reacionais. Controle cinético pode ser

realizado quando a condensação é feita sob catálise básica. Neste caso o próton mais ácido é abstraído mais rapidamente. Como se espera da estabilidade de carbânions, isto acontece no carbono menos substituído. Por outro lado, em ambiente ácido a condensação da cetona torna-se reversível e percorre estados de equilíbrio rápida entre ceto e enol. Neste caso forma-se predominantemente o produto de condensação no lado mais ramificado (controle termodinâmico). A autocondensação da etilmetilcetona (= butanona) sendo a cetona assimétrica mais simples, deve ilustrar os diferentes produtos obtidos por este modo de controle:

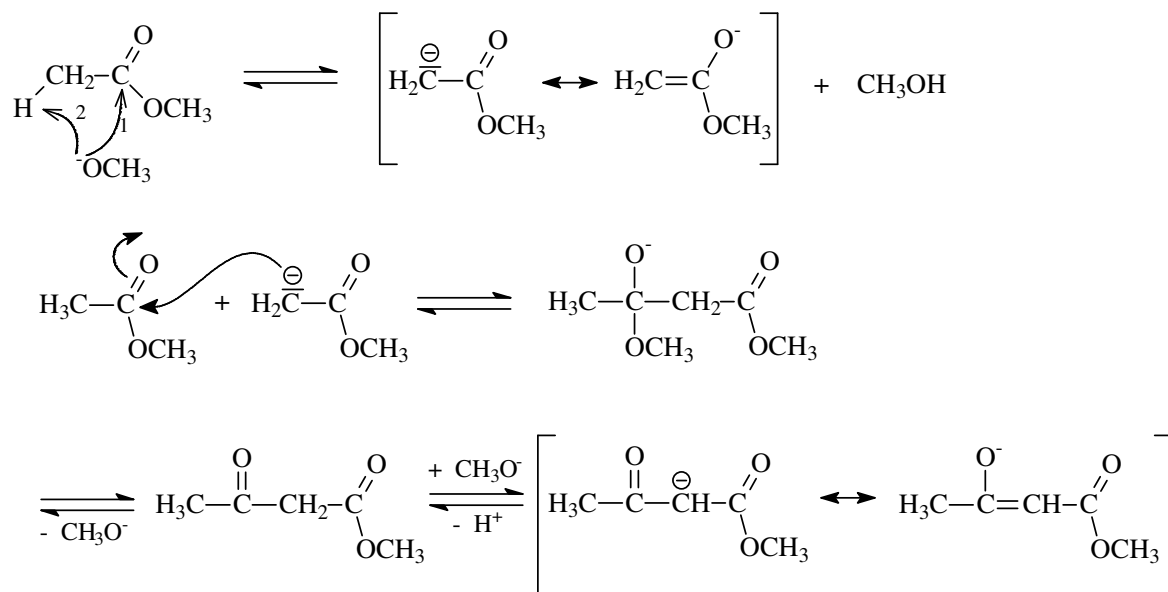


O químico preparativo é bem aconselhado a planejar sua síntese de maneira que não seja preciso considerar este tipo de controle regioseletivo. É melhor bloquear seletivamente um lado da cetona ou aplicar um dos métodos para direcionar condensações cruzadas (ver p. 466).

### 2.1.3 Autocondensação de ésteres, Condensação de *Claisen*

Já a condensação de ésteres não funciona sob catálise ácida. Além disso, é feita em ambiente alcoólico (melhor ainda: sem solvente adicional), enquanto aldeídos e cetonas condensam também na presença de água.

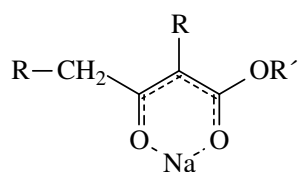
Deve-se usar um alcóxido como catalisador básico que seja do mesmo álcool que faz parte do éster. Desta maneira o ataque nucleofílico no carbono do grupo acila (caminho 1) que ocorre com maior frequência do que o ataque básico em posição  $\alpha$  (caminho 2; reação principal), não modifica o substrato - até mesmo se a transesterificação aconteça.



Em comparação à condensação aldólica, a condensação de *Claisen* mostra algumas particularidades:

1) O primeiro aduto dispõe de um abandonador apenas regular, sob as condições aplicadas:  $\text{CH}_3\text{O}^-$ . Note-se que o meio reacional não é água, mas sim o álcool ou o próprio substrato, o éster.

2) Forma-se um  $\beta$ -cetoéster, neste caso o acetoacetato de metila ("éster acetoacético"), que por sua vez possui um grupo metileno duplamente ativado (ver também p. 487). A base desprotona então quantitativamente o éster acetoacético e forma um sal que se precipita. Esse sal é bastante estável, explicado pela formação de um complexo cíclico com o cátion (de preferência duro), com a seguinte fórmula geral:

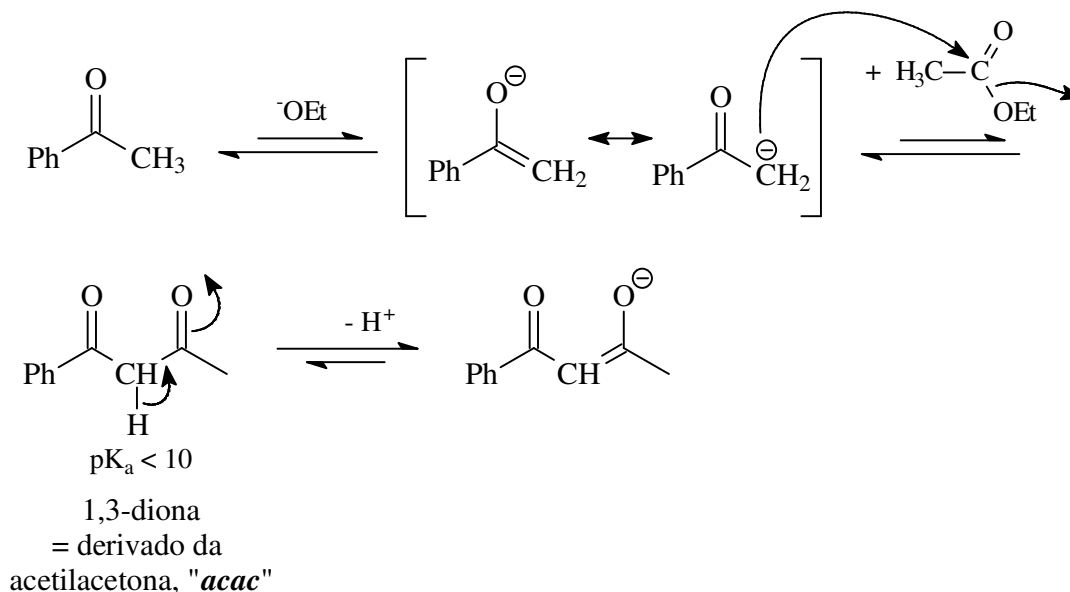


Nesta forma o  $\beta$ -cetoéster representa um ligante bidentado que confere estabilidade ao complexo quelato <sup>72</sup>. De fato, é uma remoção do produto do equilíbrio reacional que faz com que a reação esteja deslocada para o lado do produto (= “controle termodinâmico”).

## Ampliação da família das condensações de *Claisen*

Também é chamada “condensação de *Claisen* mista” onde um éster está condensado com uma cetona, sob influência de uma base. No exemplo a seguir o alcóxido é uma base suficientemente forte para produzir uma pequena alíquota do enolato a partir da cetona (lembre-se que o éster é menos  $\alpha$ -ácido do que a cetona).

<sup>72</sup> Um parente do acetoacetato de metila é o ligante bastante usado para complexar íons de metais de transição: "*acac*", ver logo abaixo.

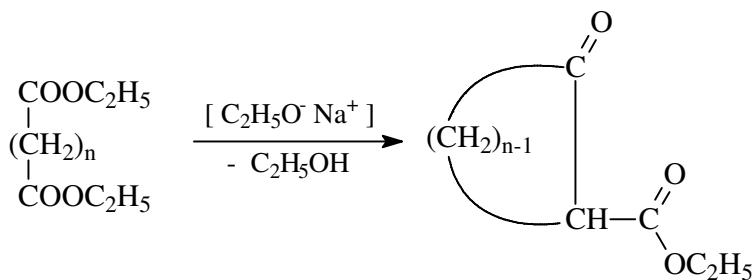


Observação: todas as etapas são reversíveis. A formação do enolato estável no final pode ser usado para "puxar" a reação para o lado direito, levando a um rendimento geralmente satisfatório.

A base usada na condensação com ésteres não precisa ser necessariamente forte. Realmente, a condensação pode até ocorrer "*in vivo*": reações deste tipo se acham em organismos animais, por exemplo, no ciclo do ácido cítrico e no ciclo dos ácidos graxos. Muito eficazes se provaram aquelas bases que tenham poder nucleofílico especialmente baixo. Muito citado neste sentido é DABCO (diazabicyclooctano), base que seria apresentada no mecanismo da reação de *Baylis-Hillman* (ver p. 512). Com a fosfina a condensação dos ésteres achou uma base poderosa, portanto pouco seletiva. A condensação de *Rauhut-Currier* (p. 512) poderia ser apresentada, portanto, aqui no capítulo das autocondensações, também.

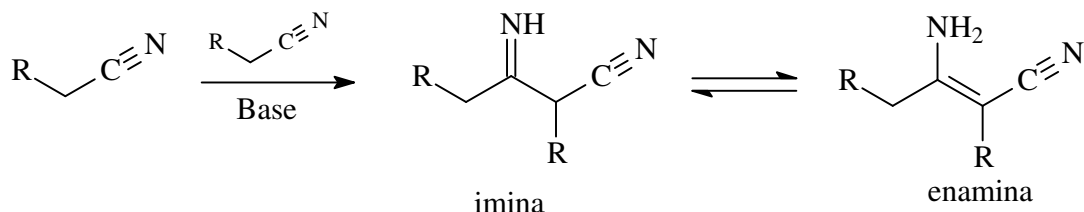
### Condensação de Dieckmann

Esta é uma forma especial da condensação de *Claisen*, uma condensação intramolecular aplicada em ésteres de diácidos carboxílicos. Assim representa um método importante de ciclização:

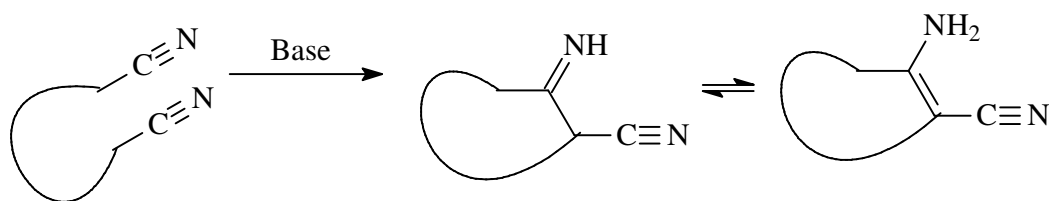


Forma-se um composto cíclico 1,3-dicarbonilado. Este é somente o primeiro de mais 5 procedimentos descritos a partir da p. 455, para se obter anéis com número  $n$  de carbonos diferentes. A condensação de *Dieckmann* fornece os melhores rendimentos com  $n = 4 - 6$ ; para valores de  $n > 6$  deve-se aplicar o princípio da diluição de *Ruggli-Ziegler* (ver p. 454).

Tanto o éster quanto a nitrila são derivados do ácido carboxílico. Sob este aspecto deve-se mencionar a autocondensação das nitrilas alifáticas, neste lugar. O catalisador é mais uma vez uma base forte; a reação é conhecida como reação de *Thorpe*<sup>73</sup>:



ou então a versão intramolecular (também conhecida como ciclização de *Ziegler*, ver p. 456):



A enamina que está em tautomeria com a imina, pode ser facilmente hidrolisada, formando o grupo cetona.

A seguir sejam apresentadas duas reações consecutivas dos produtos da condensação de *Claisen* que às vezes são planejadas, outras vezes ocorrem de maneira indesejada. Em qualquer caso é importante que o químico preparativo saiba destas reações.

#### “Quebra de ácido” do β-cetoéster

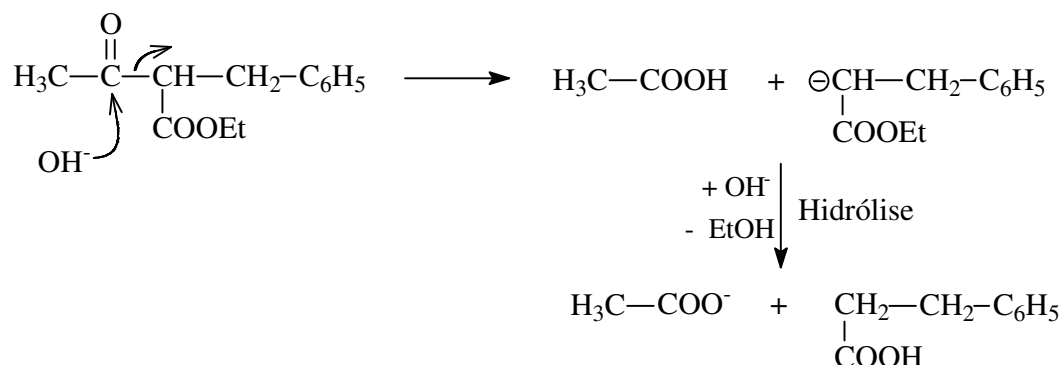
Como todas as etapas da condensação de *Claisen* são reversíveis, um β-cetoéster ou uma β-dicetona também podem ser quebradas pelo caminho reverso - é só preciso deslocar o equilíbrio da condensação para o lado esquerdo.

**Atenção:** a expressão "quebra de ácido" que se dá nesta reação, não se refere às condições sob as quais a reação está sendo conduzida! Ela descreve o produto da quebra - que é o ácido carboxílico.

Em meio fortemente alcalino se observa uma reação diferente daquela descrita acima:

<sup>73</sup> Revisão: J.P. Schaefer, J.J. Bloomfield, *Organic Reactions* **15** (1967) 1.

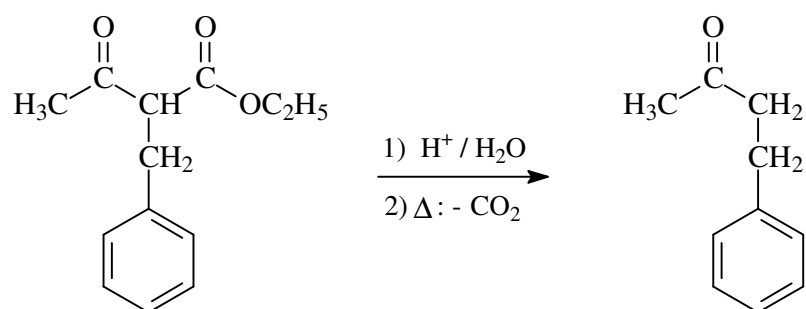




Essa reação representa então o reverso da condensação: ela libera o enolato e o composto carbonílico – neste caso o acetato.

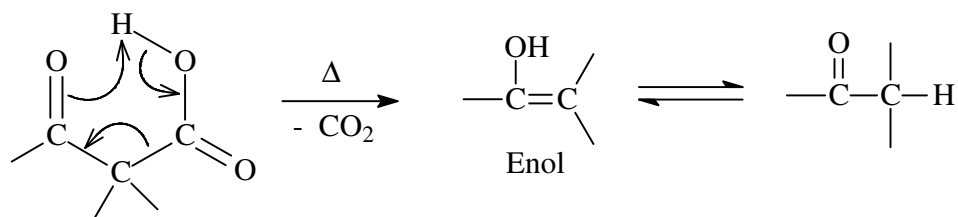
#### “Quebra de cetona” do $\beta$ -cetoéster

Essa reação, típica para  $\beta$ -cetoésteres ( $\beta$ -cetoácidos) e 1,3-diésteres (1,3-diácidos), é bastante aplicada no laboratório, porque faz parte da estratégia de "ativação", explicada mais detalhadamente na p. 493.



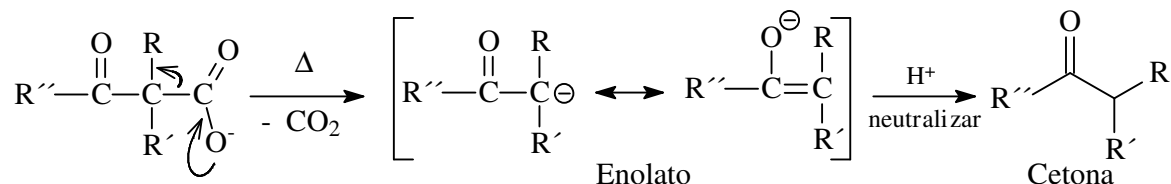
A saponificação do  $\beta$ -cetoéster e sua descarboxilação térmica são feitos em ambiente fracamente ácido ou básico. Resulta uma cetona. Essa reação é típica para compostos duplamente ativados (ver p. 489), onde um dos grupos retiradores de elétrons é um ácido carboxílico ou então pode ser convertido em tal, por hidrólise. Em condições levemente ácidas pode-se formular um estado de transição cíclico, de 6 membros, o que explica a facilidade do desprendimento do  $\text{CO}_2$ .

Lembre-se da regra: quando o estado de transição está estabilizado, a reação ocorre mais fácil e rapidamente! (literatura indicada: nota de rodapé N° 69 na p. 140)



Através de ligação de hidrogênio a transferência do H para o grupo carbonila em posição  $\beta$  ocorre intramolecular.

Em condições levemente básicas o  $\beta$ -cetoácido também descarboxila, porém requer temperaturas mais altas. Esta vez está percorrido um estado de transição de caráter carbaniónico.



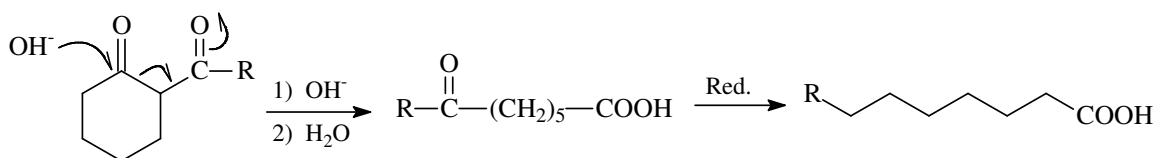
A "quebra de cetona" (= descarboxilação) sempre é concorrente da "quebra de ácido", ao se trabalhar em ambiente aquoso alcalino. Se for o objetivo preparativo de promover a "quebra de ácido" e reprimir a descarboxilação, o uso de alcóxido de sódio em álcool anidro é aconselhável. Desta forma consegue-se o reverso da condensação de *Claisen* com rendimento mais completo porque ocorre somente transesterificação, em vez de hidrólise para o ácido carboxílico livre. Mesmo assim, a quebra de cetona não pode ser excluída totalmente. Portanto, o valor preparativo da quebra de ácido do  $\beta$ -cetoéster é limitado; muitas vezes se consegue o ácido com rendimento melhor via éster malônico<sup>74</sup> substituído (ver p. 497).

Muito relacionada a esta quebra, é a reação de *Japp-Klingemann* que, por motivo didático, está apresentada somente na p. 764.

Seguem dois exemplos onde a quebra de ácido representa a etapa central do mecanismo (para a quebra de cetona se acham vários exemplos neste capítulo, ver p. 497 e as referências dadas lá).

### Síntese de *Hüning*

Esta sequência reacional, a partir do produto da acilação (ver p. 486) da cicloexanona, é muito parecida com a síntese de *Stetter* apresentada logo a seguir. A primeira etapa é uma "quebra de ácido", executada em ambiente fortemente básico.

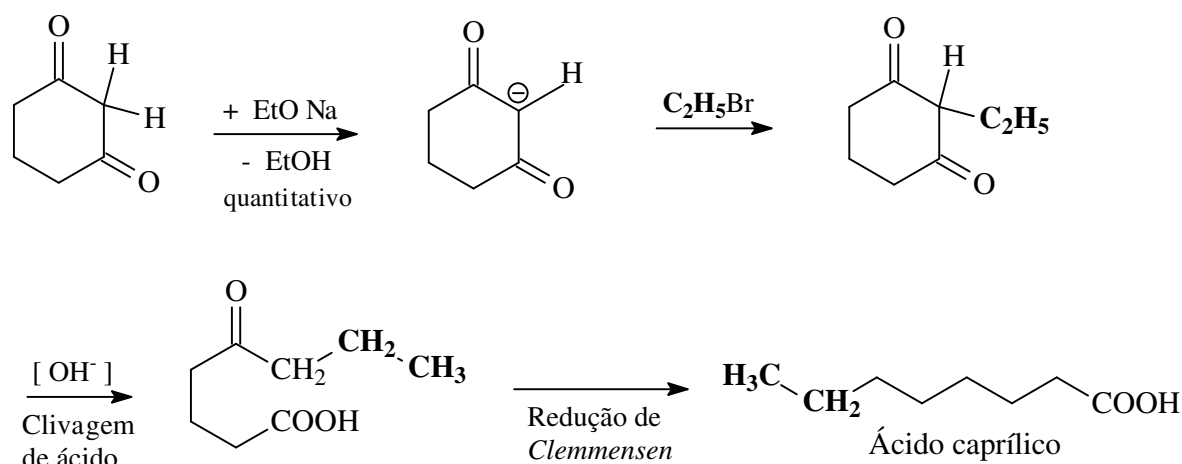


A redução apresentada na última etapa pode ser por *Clemmensen* ou *Wolff-Kishner* (p. 592 e 593, respectivamente). Do ponto de vista do substrato acilante,  $R-C(=O)Cl$ , o resultado é um aumento da cadeia carbônica por 6 carbonos, parecido à síntese de *Stetter* que segue agora.

<sup>74</sup> Ambos os nomes estão divulgados na literatura portuguesa, malônico e malóico, representando (derivados do ácido  $HOOC-CH_2-COOH$ ).

### Síntese de Stetter

O substrato 1,3-cicloexadiona, pode ser facilmente obtido por redução da resorcina (= 1,3-dihidroxibenzeno). Este composto contém um grupo metileno duplamente ativado (p. 489). Nele pode ser efetuada uma alquilação (p. 494), seguida por uma "quebra de ácido" e uma redução. O resultado final é um alargamento da cadeia carbônica por 6 unidades metilênicas.



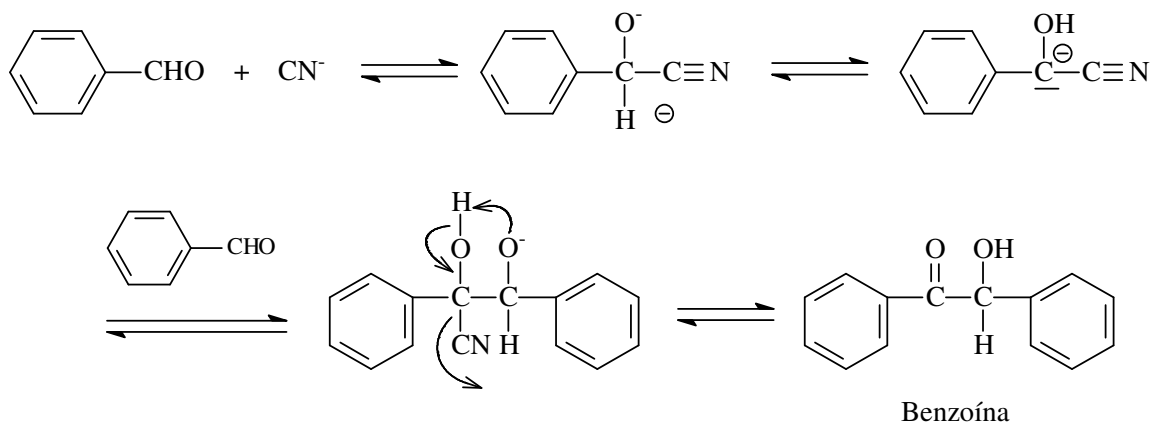
A terceira etapa, a "quebra de ácido" do anel, é a etapa mais difícil. Do seu bom funcionamento depende, portanto, a viabilidade desta estratégia.

## 2.2 Autocondensações especiais no grupo carbonila

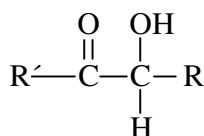
Em todos os exemplos, por enquanto, houve condensação entre o carbono do grupo carbonila (componente carbonílico) e um carbono em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila (componente metilênico). A seguir serão apresentadas estratégias para condensar diretamente dois carbonos do grupo carbonila. Como a flexibilidade destas condensações é bastante limitada, quer dizer, depende muito das demais propriedades estruturais, então justifica chamá-las de "especiais".

### 2.2.1 Condensação de benzoína e rearranjo do ácido benzílico

Com os aldeídos aromáticos se observa, na presença de íons cianeto, uma reação particular. Trabalha-se em ambiente aquoso-alcoólico, ligeiramente básico (pH 8 – 9). Neste caso se tem uma reação combinada que consiste da formação da cianidrina (p. 391) e logo em seguida uma condensação:



Como o cianeto está abstraído do complexo na terceira etapa, então representa, segundo a definição clássica, um catalisador. Realmente, esta síntese requer somente 10 a 20% de KCN, em relação ao aldeído. O produto se chama benzoína, e pertence à família das aciloínas:



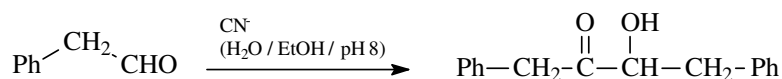
Aciloína

Este caminho é viável porque na segunda etapa se forma um carbânion que não só recebe estabilização pelo grupo nitrila (retirador de elétrons), mas também pelo anel aromático (estabilidade benzílica). Note-se que, através da adição do grupo ciano e desprotonação, a polarização do carbono do benzaldeído se inverteu! Esta estratégia (p. 549) é de alto valor preparativo e justifica o uso deste reagente, embora seja bastante tóxico. As condições extraordinariamente brandas são mais uma vantagem desta síntese.

A benzoína/aciloína pode também ser obtida, a partir de ésteres. Só daí percorre um mecanismo radicalar redutivo (ver p. 595).

Com a benzoína/aciloína temos um produto 1,2-bifuncional que em geral é de acesso difícil (explicação: ver p. 549).

O seguinte derivado, por outro lado, não se consegue pela condensação de benzoína, já que o aldeído, necessário para este fim, enoliza e finalmente fornece um outro produto (ver questão No. 4, na p. 523).



Não funciona!

Existem três restrições gerais nesta condensação:

- 1) desproporcionamento de *Cannizzaro* é uma reação paralela inevitável,

- 2) A condensação da benzoína é reversível, portanto os rendimentos não são muito altos (geralmente 50-60%)
- 3) O carbânion intermediário não pode ser apanhado por outros eletrófilos, portanto a reação não serve para condensações mistas e direcionadas. A única exceção é a reação vinílica com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (adição de *Michael*, ver p. 503).

O desproporcionamento de *Cannizzaro* (p. 406) é uma reação bastante lenta, portanto fornece pouco produto paralelo a esta síntese. Certamente mais grave, do ponto de vista preparativo, é a terceira restrição. Mas existem duas variações que trazem melhoras, exatamente neste ponto:

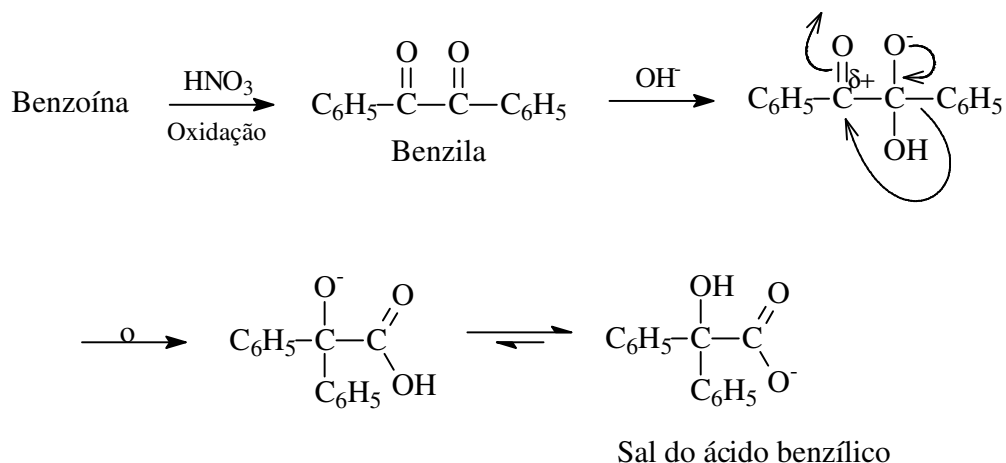
- 1) adição de cianeto de trimetilsilila, em vez de cianeto de potássio.
- 2) reação da cianidrina com etilviniléter (p. 483).

Por estas estratégias o intermediário fica bastante estabilizado; ele pode ser isolado, purificado e desprotonado por uma base forte ( $pK_a(C-H) \approx 28$ ), graças à alta robustez do grupo protetor contra bases e nucleófilos. Enfim, o carbânion produzido por estas vias pode ser utilizado, não só em autocondensação, mas também em condensações cruzadas de ampla gama (ver p. 483 e 485, respectivamente).

### Rearranjo de benzoína

A partir da benzoína existem reações seguidas especiais que merecem ser discutidas:

A benzoína pode ser tratada com ácido nítrico, sendo oxidada a benzila. A benzila, por sua vez, sofre um rearranjo para o ácido benzílico, sob catálise básica.



### 2.2.2 Síntese de pinacol e rearranjo de pinacol-pinacolona

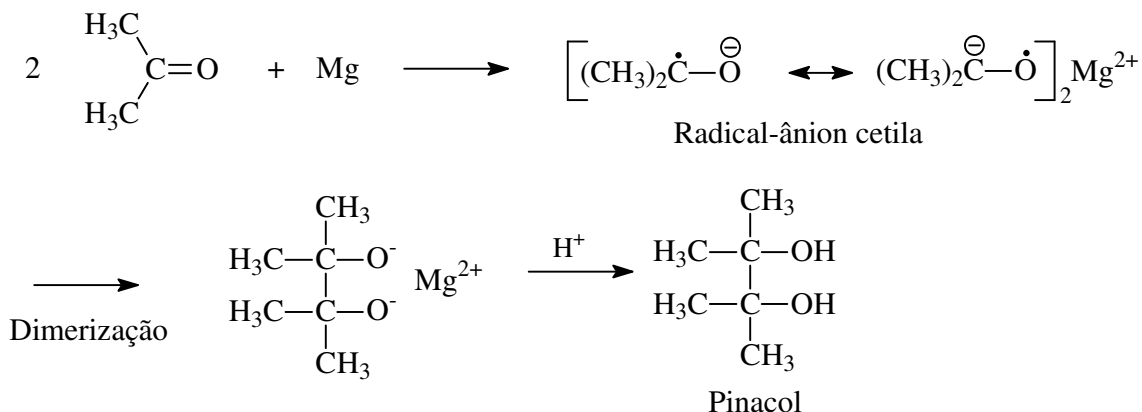
O mecanismo desta condensação está relacionado à condensação de acetoína (ver p. 595).

Esta reação e similares, são induzidas pelo ataque “nucleofílico” de elétrons ao grupo carbonila. Isto pode ocorrer de maneira direta, no cátodo de uma célula de eletrólise<sup>75</sup> ou,

<sup>75</sup> P.V.Gul'tyai, L.M.Korotaeva, Russian Chemical Bulletin **31** (1982) 156-160.

mais comumente, fornecido por um metal não-nobre. Nos sistemas sódio metálico em  $\text{NH}_3$  líquido e  $\text{Na}$ /tolueno os “elétrons solvatados” se apresentam em bonita cor azul. A diferença entre esta reação e as já discutidas é a dimerização de dois ânions-radicais, ao invés de ataque de um carbânion ao carbono do grupo carbonila.

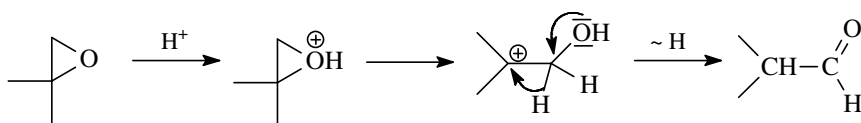
A condensação também funciona com outros metais ( $\text{Al}$ ,  $\text{Zn}$ ); um co-catalisador ácido e a aplicação de ultra-som aceleram bastante essa síntese demorada <sup>76</sup>. Finalmente seja mencionada a possibilidade de se obter o pinacol por redução catódica (ambiente aquoso ácido), em um processo semelhante à eletrólise de *Kolbe* (p. 645).

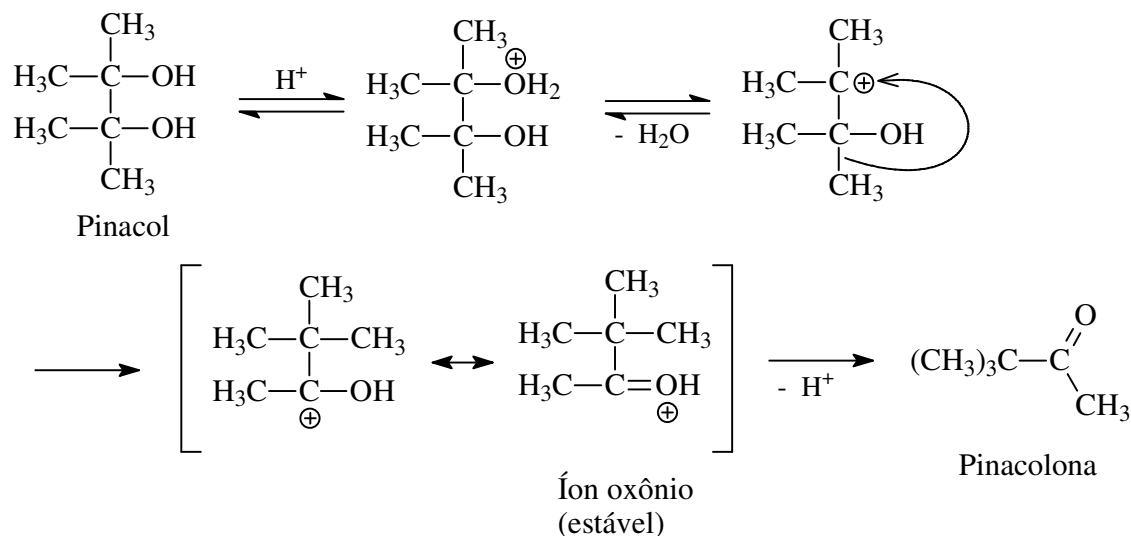


Sob influência de ácidos o 1,2-diol se rearranja em uma cetona <sup>77</sup>. Como mostrado no exemplo a seguir é possível preparar cetonas de *t*-butila, por sua vez difícil de sintetizar nos caminhos padrões (que seja, oxidação de alcoóis secundários, ver p. 626). A explicação é o acesso difícil ao carbono em questão (o grupo *t*-butila é muito volumoso e pode então bloquear o caminho para o oxidante); também consta-se uma inerente repelência hidrofóbica, entre o substrato orgânico e o meio oxidante.

<sup>76</sup> Z.Hongjun, L.Jitai, B.Yanjiang, L.Tongshuang, Pinacolization of aromatic aldehydes using  $\text{Zn}$ /montmorillonite K10- $\text{ZnCl}_2$  in aqueous THF under ultrasound, Chemical Journal on Internet **5** (2003) 8.

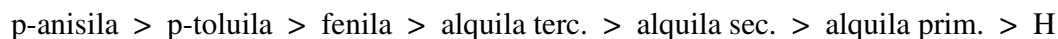
<sup>77</sup> Por causa da sua semelhança mecanística seja mencionado neste lugar um rearranjo que também se observe em epóxidos. Sob influência de ácidos de *Brønsted* ou ácidos de *Lewis* o oxigênio é protonado e o anel de três membros se abre (para as demais reações dos epóxidos, ver pp. **Erro! Indicador não definido.** e 428). Intermediariamente forma-se o carbocátion mais estável. Após a migração do hidreto resulta um aldeído ramificado em posição  $\alpha$ :





Neste rearranjo forma-se intermediariamente um carbocátion. A sua estabilização mesomérica faz com que esta reação ocorra com alta velocidade. Note-se que a segunda estrutura mesomérica, um cátion oxônio, se destaca por ter octeto de elétrons em todos os átomos, o que é especialmente favorável.

A facilidade de migração depende da qualidade do grupo como doador de elétrons (efeito +I):



Além disso, em dióis assimétricos<sup>78</sup>, surge a questão de qual será o carbocátion formado preferencialmente. Claro que o carbocátion mais estável ganha a preferência, ou seja, a estabilidade decresce nas posições:



Estes dois fatores, a qualidade do grupo em mudança e a estabilidade do carbocátion, estão em concorrência.

### Reação de *McMurry*

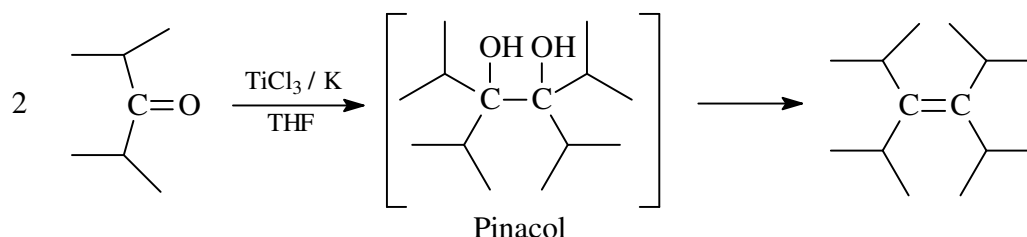
A rota mais conhecida para olefinas, a partir de cetonas é, sem dúvida, a reação de *Wittig* (ver p. 677; outras rotas ver Figura 42 na p. 738). Todavia, a reação de *McMurry* representa uma alternativa bem vinda quando se pretende produzir olefinas simétricas a partir de cetonas<sup>79</sup>. Nesta reação não há necessidade de compostos organofosforados que são todos de alta toxicidade. É uma reação heterogênea usando um catalisador de contato de titânio

<sup>78</sup> Relativamente novas são as técnicas que permitem condensações mistas do tipo pinacol. Um exemplo: *N.Kise, Y.Shiozawa, N.Ueda*, Electroreductive cross pinacol coupling of aromatic ketones with aliphatic ketones and aldehydes, *Tetrahedron* **63** (2007) 5415-26.

<sup>79</sup> D. Lenoir, *Synthesis* **1989**, 883.

com baixo número de oxidação. O preparo do catalisador envolve uma redução de tricloreto de titânio com  $\text{LiAlH}_4$  ou com potássio metálico. O sistema reacional tem propriedades redutoras, portanto a reação de *McMurry* pode ser denominada de "**olefinação redutiva**".

O titânio, ainda mais que o fósforo, é um elemento com grande afinidade com o oxigênio. Assim, a condensação de dois grupos carbonilas formando uma olefina ocorre diretamente, sem ficar interrompida no estado de pinacol (ver p. 587). Até mesmo na presença de grupos com alto impedimento espacial se obtêm alquenos simétricos com bons rendimentos. O que exatamente acontece na superfície do catalisador não se sabe, mas trata-se de um processo redutivo envolvendo a transferência indireta de elétrons desemparelhados ("SET"), do metal (ou hidreto de metal) via titânio para o substrato orgânico.

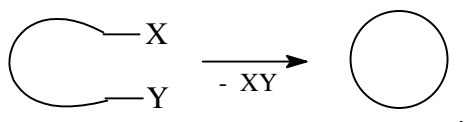


Conhecemos o titânio como poderoso catalisador em sínteses orgânicas, desde os trabalhos de *K. Ziegler* na década de 1950 (p. 162) que investigou a polimerização de alquenos. Mas somente após as últimas duas décadas esse metal é reconhecido como altamente versátil, também em outras áreas: além da reação apresentada aqui (que é um acoplamento e uma redução), o Ti no ambiente do alisador de *McMurry* é valioso para transformar compostos com grupo nitro secundário em cetonas (p. 519); também surgiu como estabilizador de carbenos (p. 211) e na aplicação destes complexos em metilenações (p. 710), abrindo então caminhos alternativos ao reagente de *Wittig*.

### 2.3 Excurso: Reações de ciclização

Sob o critério mecanístico uma separação deste item das demais condensações não se justifica. Porém, as propriedades e utilidades dos compostos (macro-)cíclicos, principalmente de sistemas não-conjugados contendo grupos carbonilas, e seu difícil acesso por outras rotas, justifica a discussão destas sínteses e seus princípios físico-químicos neste lugar. As ciclizações de alquenos, cicloadição e alargamento de anéis insaturados já foram referidos em outros lugares (p. 153; 201; 204; 214; 784;), além de outros métodos variados (p. 97).

A estratégia geral é





Esta reação **intramolecular** (quer dizer, dentro da mesma molécula) sempre está em concorrência com a reação **intermolecular** (= entre duas moléculas diferentes) que leva à formação de dímeros, oligômeros e finalmente a polímeros de cadeia não-ramificada.

Na química preparativa, muitas destas ciclizações finalizam na classe das cetonas. Cetonas cíclicas tem grande importância na indústria cosmética, onde são usadas como perfumes <sup>80</sup>.

### O princípio de diluição de Ruggli-Ziegler

Uma alta diluição é muitas vezes a única ferramenta para suprimir uma reação intermolecular e então favorecer a reação intramolecular.

### Discussão termodinâmica:

Na síntese de anéis de 3 e 4 membros o fator entrópico é favorável porque as duas partes reativas da molécula estão “fixadas” em posições próximas, ou seja, o número de graus de liberdade é pequeno. Especialmente no caso da anelação de 3 membros as colisões reativas são frequentes – mais frequentes do que com 4 membros onde os centros reativos naturalmente ficam mais distantes.

Isto implica, especialmente com 3 membros, uma reação rápida. O fator entálpico, por outro lado, é extremamente desfavorável nestes anéis pequenos por causa da tensão, gerada pelo desvio do ângulo preferido do carbono hibridizado  $sp^3$ , de  $109,5^\circ$ . Bons rendimentos, portanto, somente são esperados quando se consegue remover o produto da zona reacional para que não ocorra a reação reversa. Como a maioria das condensações é de natureza reversível, então a formação de ciclos com 3 e 4 membros por esta reação fica difícil ou até impossível (as reações não-reversíveis que levam a ciclos pequenos com altos rendimentos, ver nos caps. 3.5.1 e 3.5.3).

Em anéis maiores não há mais essa tensão interna que faz com que as reações intermolecular e intramolecular mostrem os mesmos valores entálpicos. Porém, o termo entrópico torna-se cada vez mais desfavorável, quer dizer, o número de graus de liberdade aumenta e a probabilidade de encontrar dois grupos funcionais próximos fica muito pequena.

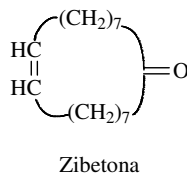
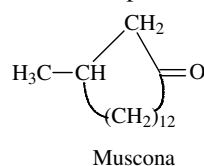
Por isso, as ciclizações de anéis de tamanho médio, de 5 e 6 membros, são mais fáceis. Nestes dois casos não há mais tensão e o aumento do grau de organização é moderado.

### Discussão cinética:

As equações da velocidade são

$$v = k \cdot [\text{Substrato}], \text{ no caso da reação intramolecular e}$$

<sup>80</sup> A história das cetonas cíclicas, de anéis médios e grandes, começou com o isolamento de muscona e zibetona, a partir de almíscar, um feromônio animal (Ruzicka 1926).



$v = k \cdot [\text{Substrato}]^2$ , no caso da reação intermolecular.

Isto mostra claramente que uma alta diluição desfavorece a reação intermolecular (isto é, os dois grupos funcionais provêm de diferentes moléculas) porque nesta condição um contato reativo é menos provável. Por outro lado, os grupos funcionais, quando vêm da mesma molécula, sempre têm a mesma probabilidade (embora da influência da viscosidade do meio) de reagir - independente da concentração do reagente bifuncional. Isso é evidente porque esses grupos não têm a liberdade de afastar-se livremente, um do outro. Em conclusão, a reação intramolecular ganha sobre sua concorrente quando operar em alta diluição. Especialmente os anéis maiores devem ser sintetizados, por este princípio, em alta diluição.

As considerações termodinâmicas e cinéticas se encontram resumidas na tabela a seguir, onde (+) significa favorável e (-) desfavorável. Fica evidente que a formação de ciclos de 4 membros é especialmente difícil: a maioria das reações iônicas - inclusive as condensações apresentadas neste capítulo - falha e o único jeito de ciclizar e por intermediários reativos (isto é, radicais) ou via reação eletrocíclica ([2+2], ver item 3.5.3). Muito pelo contrário, a formação de ciclos com 5 e 6 membros é tão fácil que o rendimento quase sempre fica acima do da reação bimolecular.

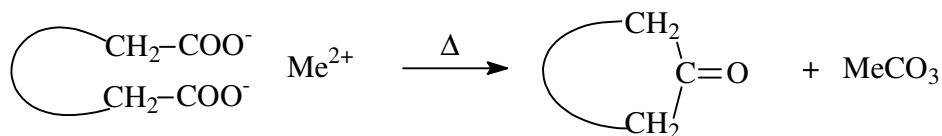
Tabela 6. Considerações físico-químicas sobre a facilidade de formação de anéis.

Tamanho do anel	Critério cinético	Critério termodinâmico
3	++	--
4	-	-
5	++	+
6	+	++
7	+	+

### 2.3.1 Sínteses de cetonas cíclicas

#### Síntese de Ruzicka

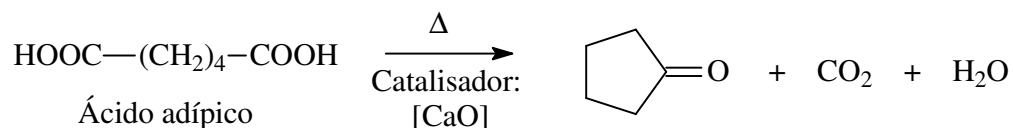
Consiste na pirólise de diácidos carboxílicos, a partir dos seus sais de Ca ou Th (devido ao preço elevado do tório, foram desenvolvidos rotas catalíticas com esse metal<sup>81</sup>).



<sup>81</sup> Tório, embora que não pareça, é um metal frequentemente usado na síntese. Além da síntese de anéis, é aplicado com sucesso nos catalisadores do craqueamento do petróleo. Também faz parte do contato na síntese dos commodities inorgânicos, tais como o ácido nítrico a partir da amônia e na síntese de ácido sulfúrico. P. Patnaik. Handbook of Inorganic Chemical Compounds. McGraw-Hill 2003, p. 931.

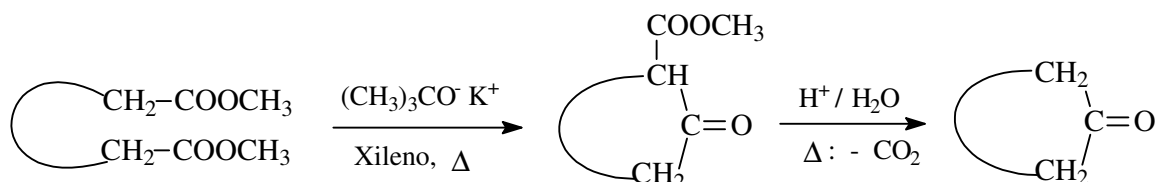
Os ciclos de 5 e 6 membros são obtidos com bons rendimentos. O rendimento cai constantemente, até o anel de 12 membros, acima do qual sobe novamente. Nesta última subida para grandes anéis, porém, atinge-se apenas 5% de ciclização, no máximo.

Em alguns casos favoráveis pode-se forçar uma ciclização descarboxilante também a partir do diácido carboxílico livre, sob catálise de CaO ou ThO<sub>2</sub>, ao aquecer com esses óxidos de metais:



### Condensação de Dieckmann

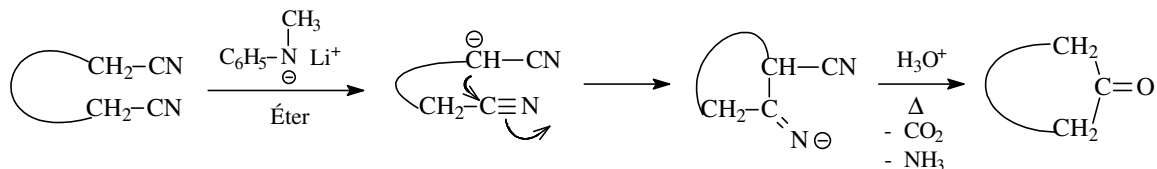
Este método é aplicável para anéis de 5 a 8 membros (até ciclos de 4 membros são possíveis, porém com rendimentos baixos). Ver também o esquema reacional na p. 444.



Uma base forte e não nucleofílica, neste exemplo o butóxido terciário, induz a condensação que claramente pertence à família de *Claisen* (p. 442). A descarboxilação foi apresentada na p. 446 como "quebra de cetona".

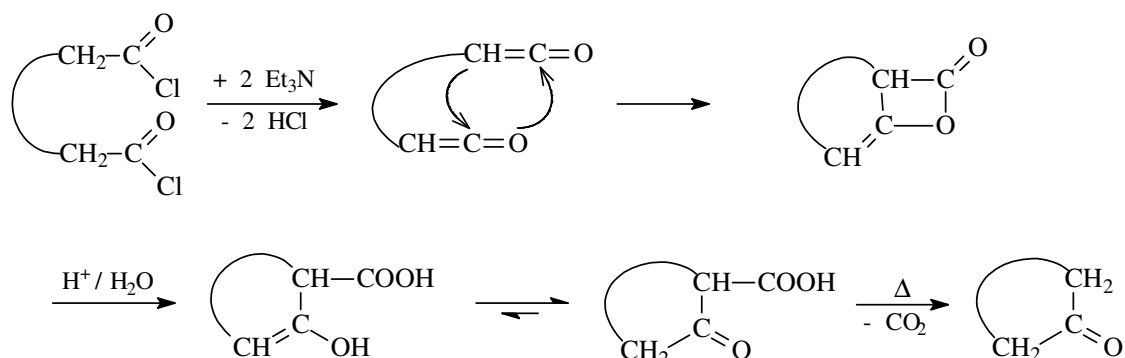
### Ciclização de $\alpha,\omega$ -dinitrilas segundo Ziegler

Os compostos com anéis de 4 a 8 membros e também de 14 a 33 membros são obtidos com rendimentos satisfatórios. No caso dos grandes anéis deve-se aplicar o princípio da diluição. No entanto, para os anéis de tamanho médio, de 9 a 13 membros, os rendimentos são muito baixos.



A condensação de *Ziegler* pode ser vista como versão intramolecular, da autocondensação de nitrilas, conforme discutida na p. 443 (Reação de *Thorpe*).

### Ciclização de dicetenos segundo *Blomquist*



Esta reação também não serve para ciclar anéis de tamanho médio. Os rendimentos máximos ficam com apenas 30%, mas a reação é de fácil execução.

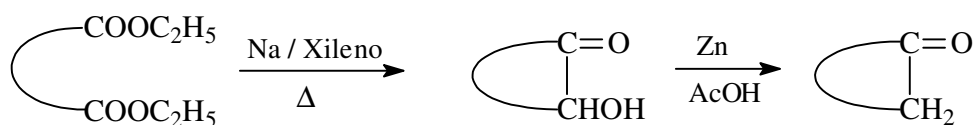
#### Condensação de aciloína, segundo *Prelog e Stoll*

A condensação de aciloína é considerada sendo a melhor síntese de macrociclos<sup>82</sup>. O mecanismo desta reação foi discutido na p. 586.

O método clássico é o tratamento redutor de diésteres por metais de álcali, a temperaturas elevadas: via diânion intermediário se consegue a ciclização. Nos últimos anos estabeleceu-se o emprego de reagentes sililantes, por exemplo  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , no sentido de grupos ativadores, com os quais a variação da condensação de aciloína ganhou em universalidade. Via compostos organosilanos é possível formar anéis de qualquer tamanho - até os de tamanho médio. O papel do silício é:

- Apanhar o diânion, isto é, melhorando assim a eletrostática desvantajosa entre estes grupos intermediários;
- A remoção do subproduto  $\text{EtO}^-$ , cuja permanência poderia levar a produtos paralelos.

O procedimento serve então para sintetizar anéis de qualquer tamanho – inclusive os médios. Na prática o diéster é gotejado sobre uma suspensão quente de sódio em xileno, sob atmosfera inerte:



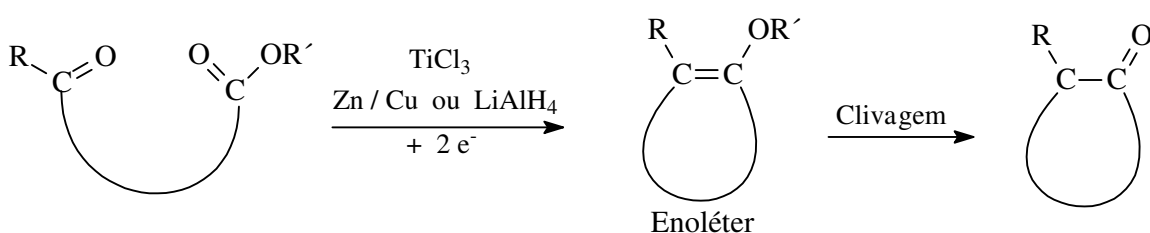
Trata-se de uma reação na superfície do sódio. Acredita-se que os dois grupos de éster são fixados frouxamente na superfície do mesmo grão de Na e desta forma têm uma chance maior de reagir. Assim, um trabalho em alta diluição não é necessário. Pode-se obter rendimentos ótimos (de até 90%), especialmente para anéis maiores.

<sup>82</sup> J.J. Bloomfield, The acyloin condensation, *Org.Reactions* **23** (1976) 259.

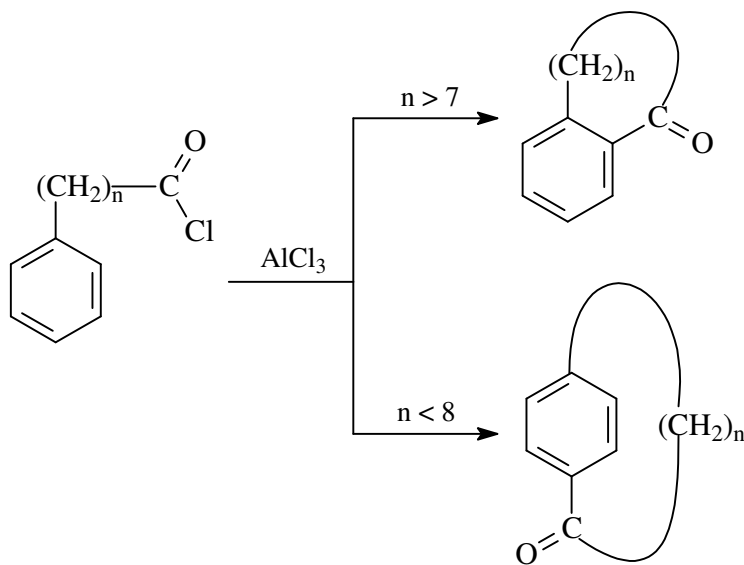
Reação de McMurry

A reação de *McMurry* (apresentada na p. 452) é um outro método de obtenção de ciclos olefínicos a partir de dicetonas e dialdeídos. Ela ocorre na superfície de titânio finamente dividido que foi produzido *in situ* a partir de  $\text{TiCl}_3$  e um redutor. O mecanismo percorre ânions-radicais, em toda analogia à síntese de pinacol (p. 451) e à reação de *Prelog-Stoll* (logo acima). Trata-se de um acoplamento redutivo para o 1,2-diol.

Uma variação é a reação com um  $\omega$ -cetoéster<sup>83</sup> a partir do qual se forma o enoléter cíclico que, após a quebra do éter, tautomeriza prontamente para a cetona:

Acilação de *Friedel-Crafts* intramolecular

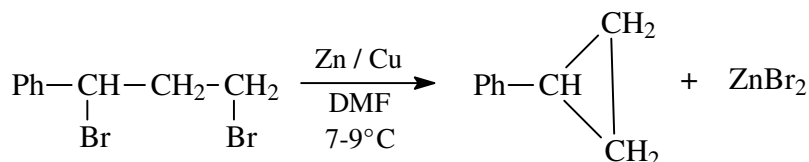
Neste processo deve-se aplicar o princípio de diluição, sendo  $\text{CS}_2$  o solvente mais utilizado. A reação-mãe e seu mecanismo foram apresentados na p. 288.

Outras ciclizações

As ciclizações que se baseiam em reações eletrocíclicas são tratadas no cap. 3. A anelação de *Robinson* e a condensação de *Dieckmann* são tratadas em outros lugares, neste mesmo capítulo (ver pp. 510 e 444, respectivamente).

<sup>83</sup> A letra grega  $\omega$  indica que os dois grupos funcionais tenham distância máxima dentro da molécula do substrato.

Com 1,3-dibrometos obtêm-se ciclos de 3 membros, cuja síntese por outros métodos não é fácil. As condições reacionais são, além disso, bastante brandas. Analisando o número de oxidação dos carbonos (p. 565) em substrato e produto, essa reação se evidencia como redução.



### 2.3.2 As regras de Baldwin - previsão de ciclizações por mecanismos polares.

Como visto acima, existem muitas estratégias - a maioria destas bem mais antigas do que o desenvolvimento das reações eletrocíclicas, apresentadas no cap. 3 - onde a ciclização é a consequência de um ataque nucleofílico ou eletrofílico, intramolecular. Neste lugar cabe então uma abordagem teórica sobre as ciclizações polares, uma coleção de regras empíricas, estabelecidas por *J. Baldwin*, nos anos 70 do século passado. Em geral, essas regras permitem estimativas sobre a facilidade cinética de reações que percorrem um estado de transição cíclico. Note que na maioria das vezes essas reações são feitas de maneira intramolecular, isto é, o produto é cíclico.

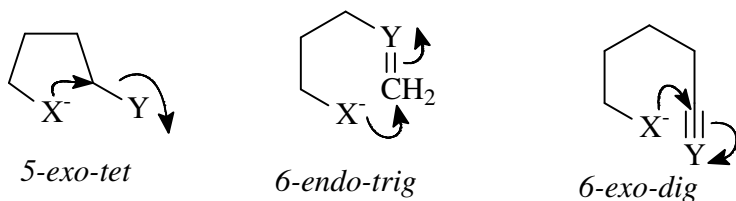
Vamos deixar claro que as regras de *Baldwin* não se aplicam a reações pericíclicas. São pontos de partida e mecanismos totalmente diferentes - até que podemos afirmar que a presença de elétrons  $\pi$  conjugados dificulta uma classificação segundo *Baldwin*, como veremos abaixo (ver parte sobre ciclizações envolvendo o grupo enol).

#### Classificação e nomenclatura de Baldwin

A grande maioria das ciclizações ocorre via ataque nucleofílico. Devido à diversidade destas reações, *Baldwin* procurou caracterizá-las por três parâmetros gerais:

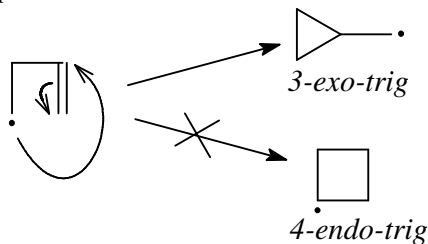
- 1) O tamanho do menor anel em formação; indicado por um número arábico.
- 2) O posicionamento da ligação quebrada, em relação ao novo anel. Usam-se as expressões *exo*, indicando que a ligação sacrificada mostrou para fora do novo anel; *endo*, indicando que todos os átomos do grupo atacado fazem parte do novo anel.
- 3) A geometria daquele átomo que foi atacado pelo nucleófilo, é indicada por *dig*, *trig* ou *tet*, dependendo se a sua coordenação antes da ciclização era digonal, trigonal ou tetragonal, respectivamente. Em caso de carbono sendo o átomo atacado, então trata-se de um centro *sp* (alquino, nitrila), *sp<sup>2</sup>* (alqueno, carbonila, imina) ou *sp<sup>3</sup>* (carbono com quatro ligações simples), respectivamente.

#### Exemplos:

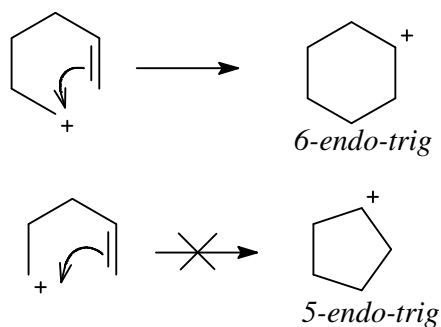


Outros mecanismos do que o nucleofílico são raros:

Processo radicalar  
(quebra homolítica)



Processo cationico



Note que muitos processos catiônicos não seguem rigorosamente as regras de *Baldwin*.

#### Mecanismos favoráveis e desfavoráveis

As preferências, ou seja, a rapidez e a facilidade com que as ciclizações ocorrem, são resumidas na seguinte tabela, para os ciclos até 7 membros onde as regras de *Baldwin* valem mais rigorosamente.

"+" significa favorável;

"-" desfavorável, ou seja, outras reações ganham preferência.

Esses critérios podem ser aplicados, especialmente quando fazer previsão do produto onde há duas ou mais ciclizações concorrentes.

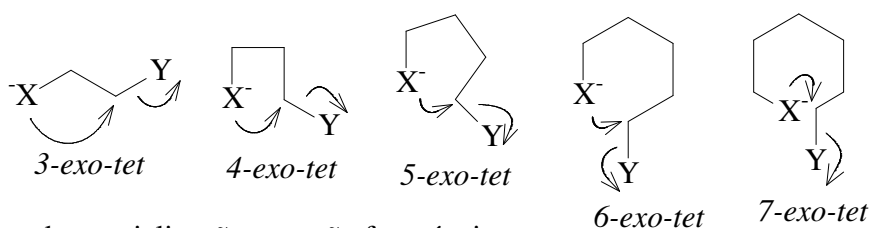
Tabela 7. Probabilidade de ciclizações, organizada por tamanho do ciclo.

Membros no novo ciclo	Posição do grupo atacado	Coordenação do átomo atacado		
		exo/endo	tet	trig
3	exo	+	+	-
	endo	-	-	+
4	exo	+	+	-
	endo	-	-	+

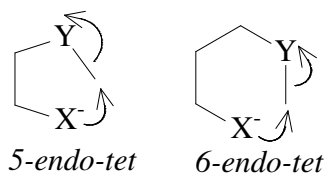
5	<i>exo</i>	+	+	+
	<i>endo</i>	-	- (!)	+
6	<i>exo</i>	+	+	+
	<i>endo</i>	-	+	+
7	<i>exo</i>	+	+	+
	<i>endo</i>		+	+

As fórmulas correspondentes a estes processos, a seguir organizadas por geometria do centro atacado (Y):

Sistemas tetraédricos:

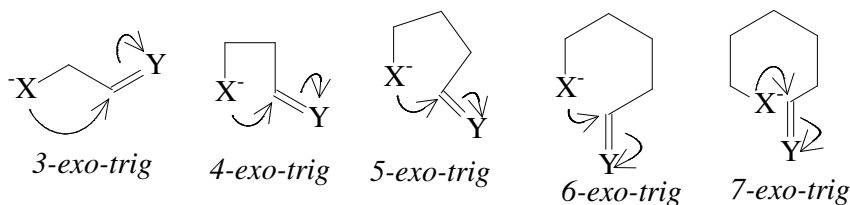


todas as ciclizações *exo* são favoráveis.

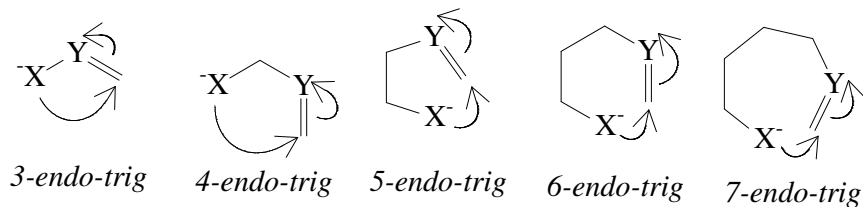


Essas duas são desfavoráveis.

Sistemas trigonais:

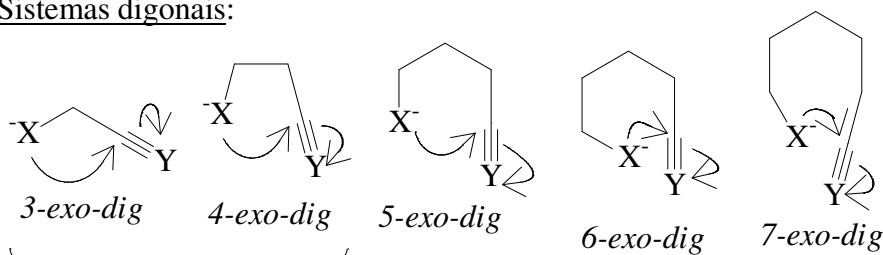


todas as ciclizações *exo* são favoráveis.

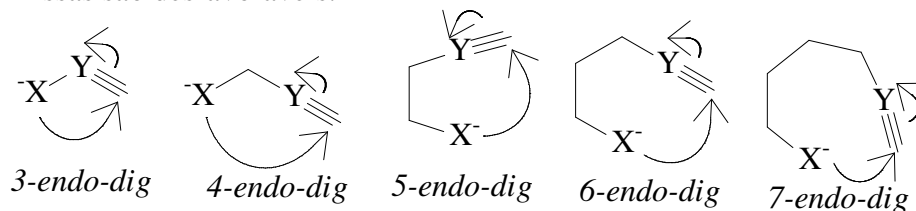


Essas três são desfavoráveis.



Sistemas digonais:

Essas são desfavoráveis.

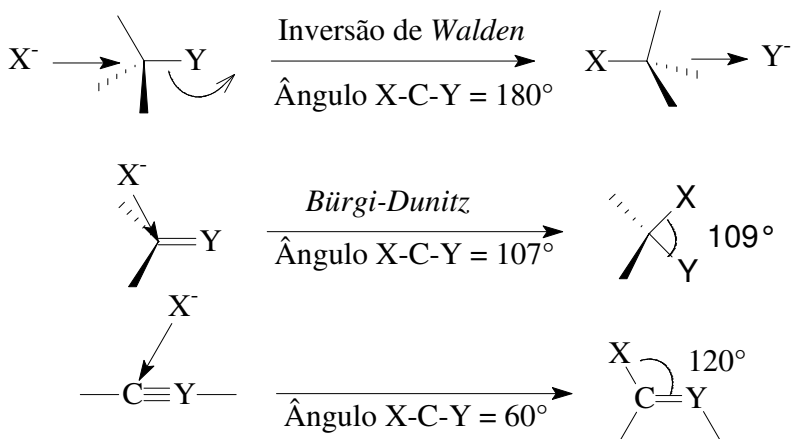


Todas as ciclizações *endo* são favoráveis.

Como já indicado em cima, as regras de *Baldwin* não devem ser usadas para fazer afirmações absolutas, ou seja, falar em ciclizações permitidas e proibidas. Somente falam se uma ciclização é provável ou não. As regras somente tem validade desde que o nucleófilo pode atacar num ângulo, especificado pela geometria do centro atacado.

Em particular, isto são (afirmações feitas sobre o estado de transição):

- o ângulo ótimo de ataque de  $180^\circ$ <sup>84</sup>, no caso do centro *tet*,
- $107^\circ$  no centro *trig* (ver ângulo de *Bürgi-Dunitz*, p. 387)
- no centro *dig* é de  $60^\circ$ .

Estado de transição:Produto final:

Caso a geometria intramolecular inibir um posicionamento ótimo do nucleófilo, a ciclização iria ficar ausente - mesmo se for provável pela reatividade química. Afinal,

<sup>84</sup> Em analogia à inversão de *Walden* durante a  $S_N2$ , ver p. **Erro! Indicador não definido..**

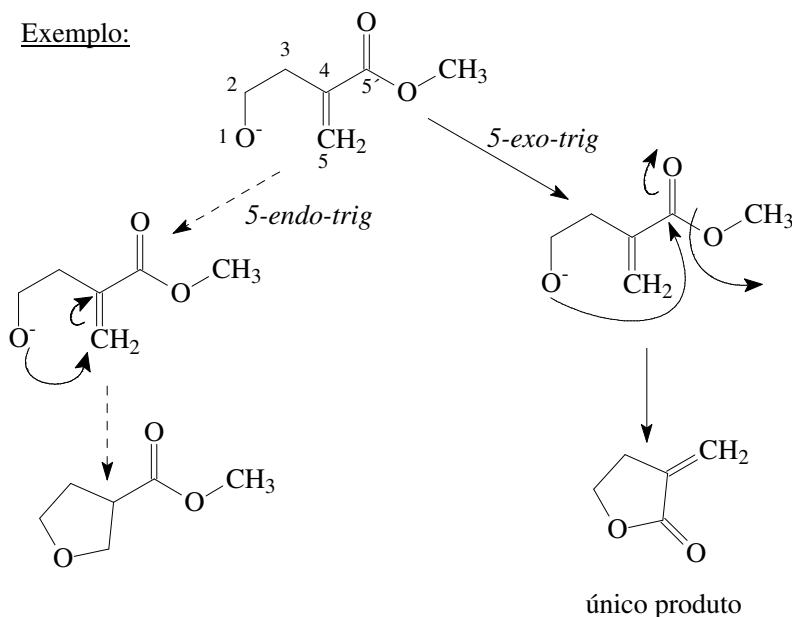
foram exatamente estes os critérios que levaram às conclusões generalizadas de *Baldwin*: distorções de ângulos típicos ou alongamentos de ligações dentro do novo anel tornam certa ciclização improvável. As posições e os tamanhos dos lobos dos MOs envolvidos no estado de transição <sup>85</sup> devem garantir uma fácil e completa sobreposição.

Especialmente desfavoráveis são:

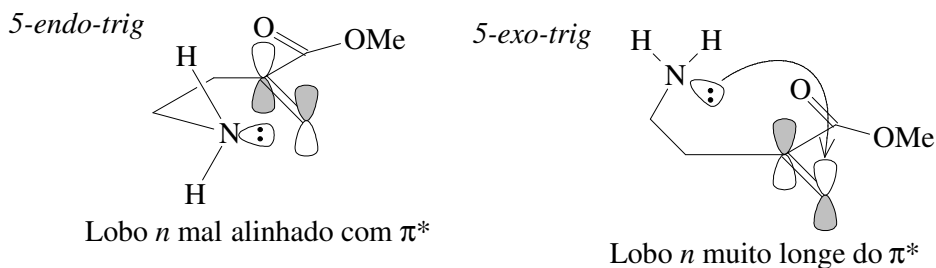
- 3-*exo-dig*, 4-*exo-dig*
- 3-*endo-trig*, 4-*endo-trig* e 5-*endo-trig*.

Atenção: as reações 5-*endo-trig* parecem bonitas no papel, mas não ocorrem (ver exclamação na Tabela 25)!

Exemplo:



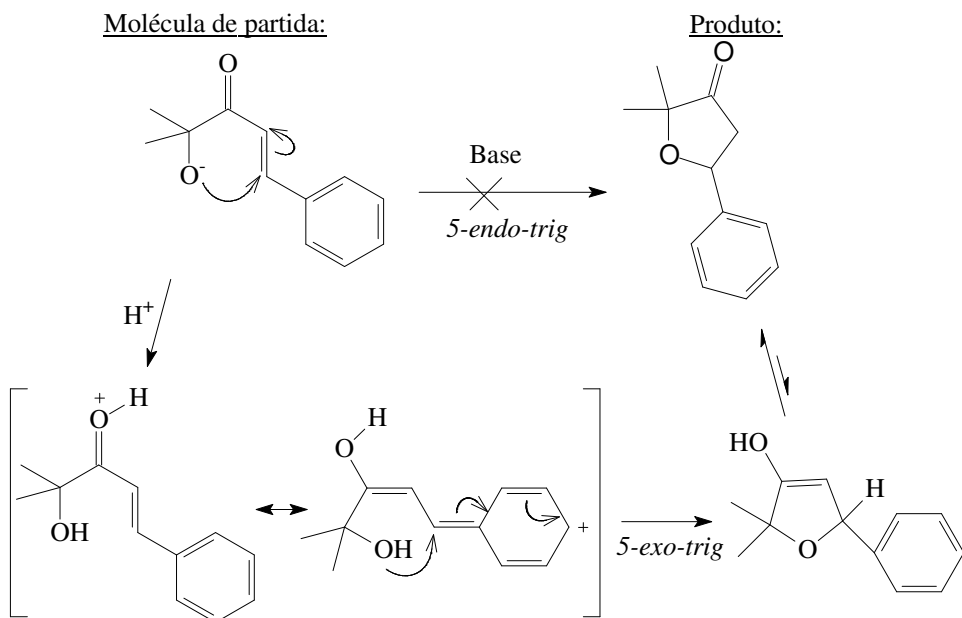
Um outro exemplo desta seletividade é o ataque intramolecular de um nitrogênio nucleofílico num sistema *Michael* (ver cap. 6.6). Olhando nos MOs, podemos verificar que cada uma das possibilidades tornou-se desfavorável à ciclização:



Reações *endo-tet* igualmente não levam à ciclização.

<sup>85</sup> No nucleófilo: orbital  $n$ , com dois lobos parecidos ao orbital atômico  $p$ ; no grupo atacado: um orbital antiligante, seja  $\sigma^*$  no caso do *tet* ou  $\pi^*$  nos casos de *trig* e *dig*.

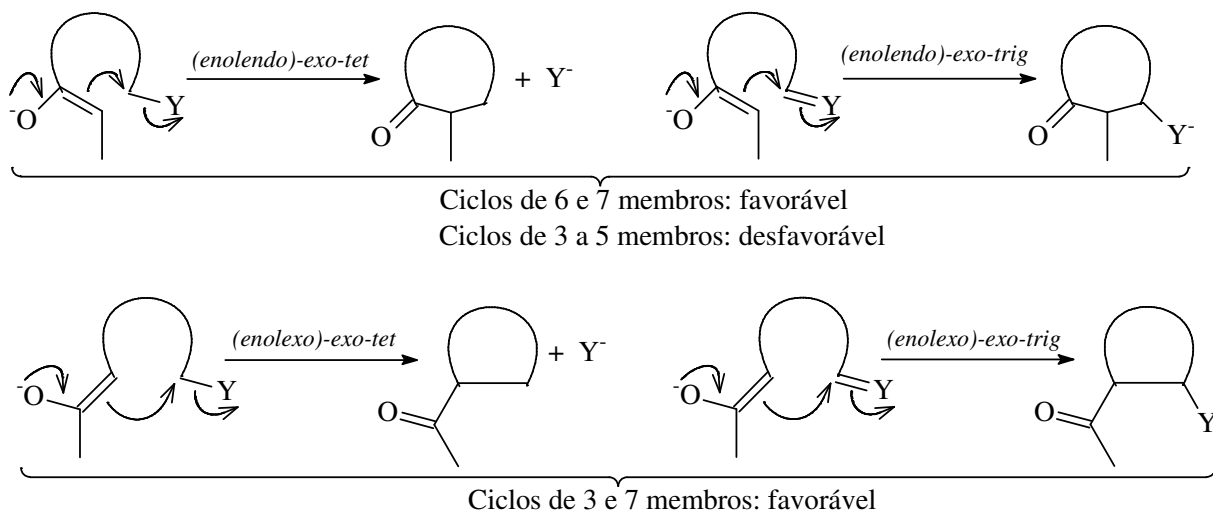
Em alguns casos pode-se estimar até o tipo de catálise a ser aplicada para suceder a ciclização:



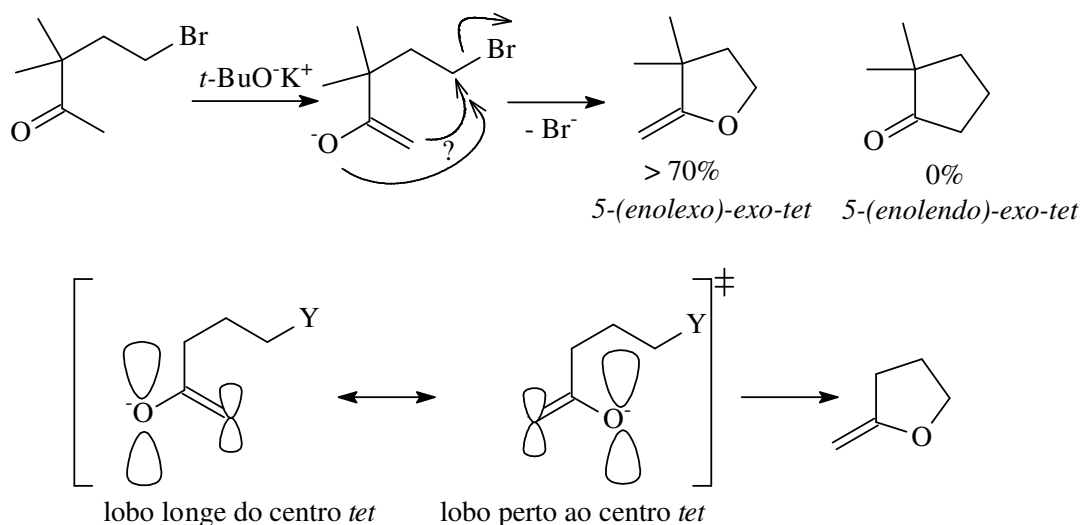
### Ciclizações com o grupo enol

Os grupos enol ou enolato merecem uma consideração especial porque podem levar a diferentes produtos cíclicos, quando aparecem como nucleófilo em uma molécula a ser ciclizada. Lembre-se que este grupo é bidentado, quer dizer, pode reagir tanto no oxigênio como no carbono negativado em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. O primeiro caso, atacante nucleofílico sendo o oxigênio, vamos denominar a seguir de "*enolexo*", o segundo caso, ciclização com o carbono  $\alpha$ , será chamado de "*enolendo*".

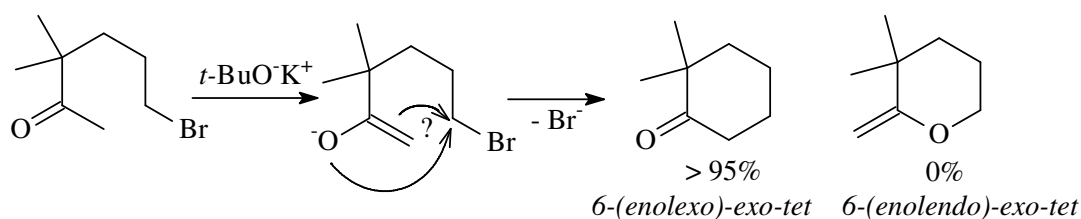
A maioria das ciclizações são condensações aldólicas ou alquilações intramoleculares do grupo enol; os princípios e as regras que resultam para essas duas reações são semelhantes:

Condensação aldólica intramolecular:Alquilação intramolecular de enolatos:

Remarcável é que as reações 5-(*enolendo*)-*exo*-... são desfavoráveis, enquanto as ciclizações para o anel maior, 6-(*enolendo*)-*exo*-... são favoráveis. A explicação dá mais uma vez a posição dos lobos dos MOs envolvidos, a ser mostrado para uma reação de alquilação:



Na ciclização com 6 membros, por outro lado, tanto a 6-(*enolendo*)-*exo*-*tet* como 6-(*enolexo*)-*exo*-*tet* tornam-se favoráveis, devido à melhor aproximação ao centro *tet*. Mesmo assim, observa-se uma forte preponderância do primeiro caminho:



Para o grupo enol (ou enolato) resultam regras que são ligeiramente diferentes das estabelecidas para atacantes simples (Tabela 25):

*Tabela 8. Probabilidade de ciclizações no grupo enol, organizada por tamanho do ciclo.*

Membros no ciclo	Grupo atacado: <i>exo-tet</i>		Grupo atacado: <i>exo-trig</i>	
	( <i>enolendo</i> )	( <i>enolexo</i> )	( <i>enolendo</i> )	( <i>enolexo</i> )
3	-	+	-	+
4	-	+	-	+
5	-	+	-	+
6	+	+	+ (!)	+
7	+	+	+	+

#### Restrições nas regras de *Baldwin*

A teoria de *Baldwin* tem várias restrições:

- As regras de *Baldwin* se limitam à cinética, mas falam nada sobre a estabilidade termodinâmica dos produtos cíclicos (nem sobre a posição de equilíbrios, por sua vez pura termodinâmica). Em caso de uma reação cineticamente favorecida, a sua reversa é igualmente favorecida. Reações alternativas podem seguir ou até ocorrer em vez da ciclização, se forem favorecidas pela termodinâmica.
- Cátions ou moléculas contendo elementos do 3º período muitas vezes não seguem as regras de *Baldwin*.
- Ciclizações que evidentemente desobedecem as regras de *Baldwin*, provavelmente são produto de uma reação intermolecular.
- Centros nucleofílicos com hibridação  $sp^2$  merecem uma consideração aparte porque a forma do orbital não-ligante é diferente. Isto vale especialmente para os enolatos.
- As regras não valem para ciclizações em sistemas de elétrons  $\pi$  conjugados. Lá deveríamos confiar exclusivamente nas considerações feitos a base da simetria dos orbitais moleculares (regras de *Woodward-Hoffman*, ver p. 201).

Fim do excursus.

## **2.4 Condensações mistas (= condensações cruzadas)**

A reação dada na p. 443, a condensação de *Claisen* entre uma cetona e um éster, já encaixou neste assunto "condensação mista", significa que a molécula-alvo foi feita a partir de duas espécies diferentes. Aquela síntese funcionava devido à maior acidez na posição  $\alpha$  da cetona.

Um dos objetivos principais da síntese orgânica é evitar a formação de uma mistura de vários produtos.

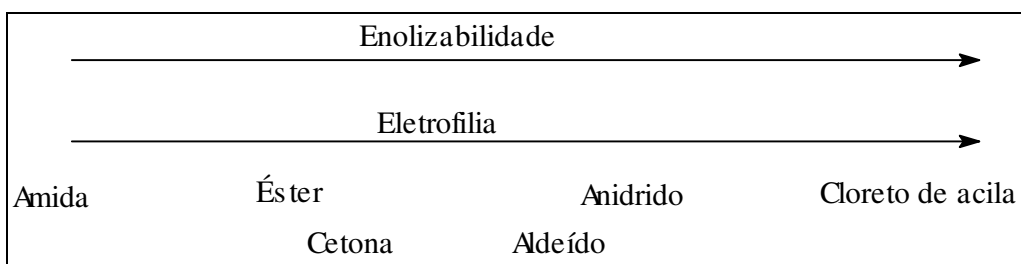
No caso geral das condensações a partir de dois substratos diferentes tem-se o problema inerente de que ambos os reagentes podem exercer as duas funções, tanto:

- **nucleófilo** (também chamado componente **metilênico** ou **pseudo-ácido**), quanto
- **eletrófilo** (também chamado componente **carbonílico** ou **aceitador**).

O objetivo principal em condensações de dois componentes diferentes é então direcionar as reatividades, isto é, definir o papel do eletrófilo e do nucleófilo, para que se forme somente um dos quatro produtos possíveis.

Aliás, essa necessidade não se deu nos exemplos discutidos na primeira parte deste capítulo, onde os dois componentes eram simétricos e/ou idênticos.

A dificuldade inerente se vê nas reatividades como eletrófilo (do carbono do grupo C=O) e nucleófilo (do carbono em posição  $\alpha$  ao grupo C=O) de cada composto, qualidades que geralmente não se opõem, mas aumentam juntas:



Portanto, foram desenvolvidas as seguintes estratégias para se obter um único produto de condensação definido:

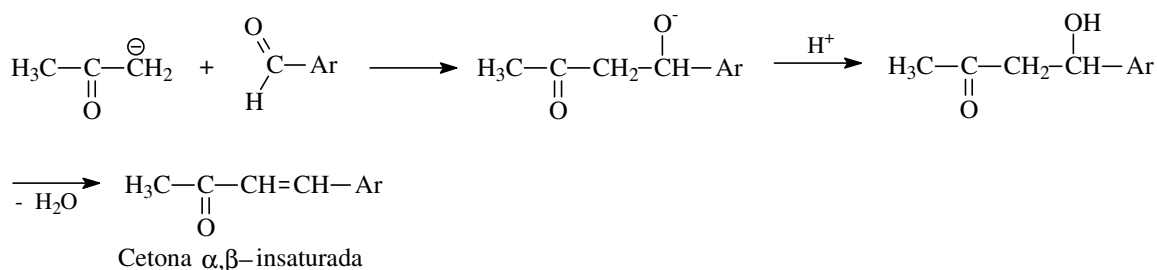
1. Utilização de um pseudo-ácido, com baixa tendência de condensação consigo mesmo, e/ou um aceitador sem  $\alpha$ -H. Aceitadores típicos são aldeídos, cetonas e ésteres aromáticos, ésteres do ácido carbônico, ácido fórmico e ácido oxálico. As condensações que aproveitam desta estratégia são descritas nas pp. 468 a 474.
2. Ativação ou desativação da função carbonílica por reação com aminas, apresentada nas páginas 475 a 479.
3. Ativação do pseudo-ácido pela estabilização da forma enólica, seja na forma do enoléter ou da enamina. Esta estratégia está apresentada a partir da p. 479.
4. Com bases muito fortes se consegue desprotonar o pseudo-ácido quantitativamente, em uma etapa preliminar. Esta estratégia está apresentada nas pp. 486 adiante.
5. Emprego de um pseudo-ácido duplamente ativado que enoliza e desprotona muito mais fácil do que o componente carbonílico. Essas reações, comumente chamadas de "Condensações de *Knoevenagel*", são apresentadas nas pp. 489 a 502.

Uma estratégia utilizando intermediários organometálicos do Zn já foi apresentada com a síntese de *Reformatsky* (ver p. 379), uma outra seria discutida na p. 517, usando nitroalcanos que só podem fazer o papel do pseudo-ácido.

### 2.4.1 Condensações de pseudo-ácidos com baixa tendência de autocondensação e aceitadores sem $\alpha$ -H

#### Condensação de *Claisen-Schmidt*

É uma estratégia para se condensar uma cetona com um aldeído de maneira controlada. Controle significa que cetonas sempre mostram uma reatividade carbonílica inferior à dos aldeídos, portanto representam em condensações sempre o componente metilênico. A elevada atividade carbonílica dos aldeídos se deve ao menor efeito  $+I$  do H, em comparação ao grupo alquila da cetona. A diferença, porém, não é grande - o que implica que uma condensação de *Claisen-Schmidt* pode levar a uma mistura de diferentes produtos. O seguinte exemplo é uma condensação de cetona com aldeído aromático. A falta de hidrogênio em posição  $\alpha$  faz com que este aldeído não tenha reatividade como componente metilênico, impedindo assim uma autocondensação. O produto, portanto, é bem definido.



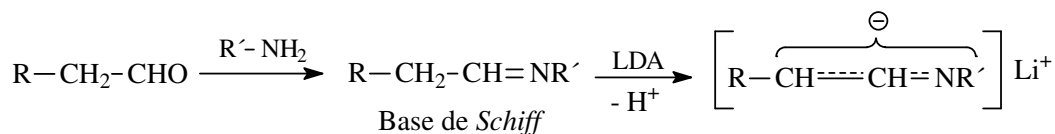
O catalisador é uma base que, neste caso, não precisa ser muito forte. Basta desprotonar uma pequena alíquota da cetona (compare também texto junto à tabela dos valores de  $\text{pK}_a$ , na p. 810). Tão logo o enolato se forme e o aldeído ou outra molécula de cetona disputam à posição  $\alpha$  do enolato, geralmente o aldeído ganha - especialmente quando aplicado em excesso.

A reação de *Cannizzaro* (ver p. 406) é muito lenta, por isso não representa uma concorrência séria nesta reação.

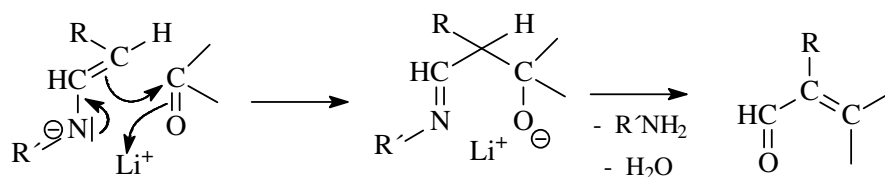
Para provocar uma condensação de sentido invertido poderíamos pensar em um aldeído mais uma cetona sem  $\alpha$ -H, tal como a benzofenona. Mas esta estratégia geralmente falha: a cetona não reage como componente carbonílico e o produto misto não se forma. Em vez deste se forma o condensado de dois aldeídos (autocondensação, ver p. 438).

Existe, porém, um jeito de forçar o aldeído no papel do componente metilênico, desativando sua reatividade carbonílica. O método mais comum é a desativação por aminas primárias. Forma-se na primeira etapa a base de *Schiff* que pode ser desprotonada na segunda etapa usando uma base forte, por exemplo, LDA (= diisopropilamido de lítio <sup>86</sup>):

<sup>86</sup> LDA, quando usado em pequenas quantidades, é feito "in situ", a partir de diisopropilamina (dissolvida em THF,  $-50^\circ\text{C}$ ) e *n*-butilítio. O comércio atende com LDA dissolvido em solventes poares apróticos (THF, éteres) ou apolares. É uma base forte ( $\text{pK}_a = 36$ ) que serve para desprotonar quantitativamente alcoóis e compostos carbonílicos com hidrogênio em posição  $\alpha$ . Sua vantagem preparativa: essa base é de baixa nucleofilia.



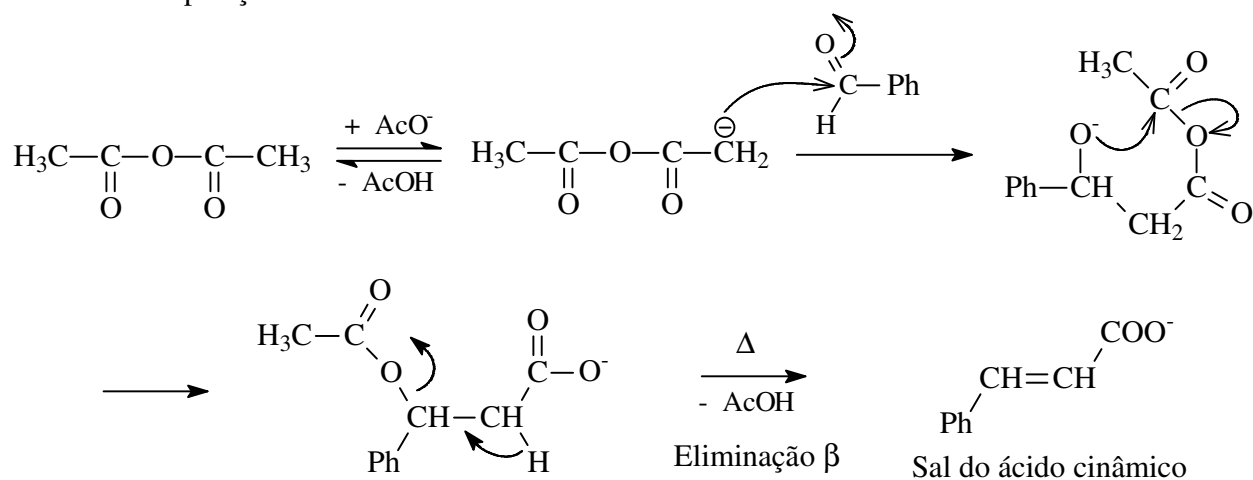
A tendência deste ânion de sofrer autocondensação é baixa. Assim, a reação com o grupo carbonila de outra origem leva ao N-análogo do aldol que, se for desejado, pode ser facilmente transformado no aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado. Por arraste a vapor d'água, na presença de ácido oxálico, esta etapa é quantitativa.



#### Síntese do ácido cinâmico segundo *Perkin*

##### Anidrido + benzaldeído → ácido cinâmico.

A condensação clássica de *Perkin* funciona com anidrido acético como componente metilênico e benzaldeído como aceitador. A mistura reacional deve ser anidro; acetato de sódio tem o papel da base, geralmente funcionando melhor quando estiverem presentes traços de aminas terciárias. No produto de condensação a posição do grupo carboxílico, em relação ao grupo fenila, é seletivamente *trans*, mesmo quando estiver presente um grupo volumoso em posição 2<sup>87</sup>.

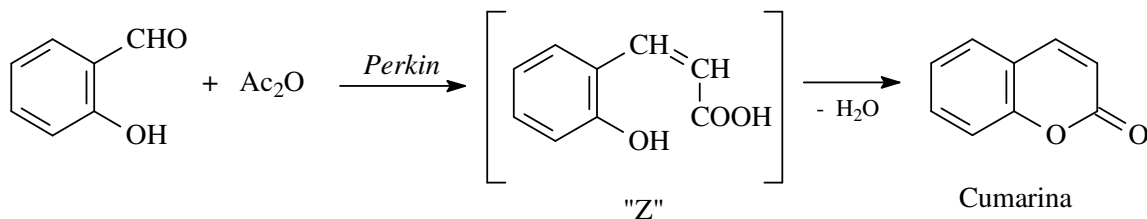


Um catalisador alternativo ao acetato é a piridina.

O único produto desta síntese é o ácido cinâmico da configuração *E*. Isto muda drasticamente quando o aldeído aromático é o aldeído salicílico. Sem parar na etapa do derivado cinâmico, ocorre a condensação intramolecular, formando cumarina. Isto é somente possível a partir do derivado cinâmico da configuração *Z*.

<sup>87</sup> G. Solladié, Y. Pasturel-Jacopé, J. Maignan, Tetrahedron **59** (2003) 3315-21.





A seguir uma descrição - um pouco mais detalhada - sobre o mecanismo desta condensação. Deve-se atentar que a pesquisa mecanística fornece valiosas informações que representam os fundamentos para a otimização da síntese, novos catalisadores e até novos derivados.

Conforme a explicação nos clássicos livros didáticos, tem-se na primeira etapa uma adição do enolato do anidrido acético, ao carbono eletrofílico do benzaldeído. A explicação do funcionamento desta síntese foi, por dezenas de anos, que o acetato quando aplicado na ausência de solvente prótico age como base forte, enquanto em soluções aquosas os sais de ácidos carboxílicos são bases fracas <sup>88</sup>, devido à camada de solvente em volta dos ânions (ver p. 334).

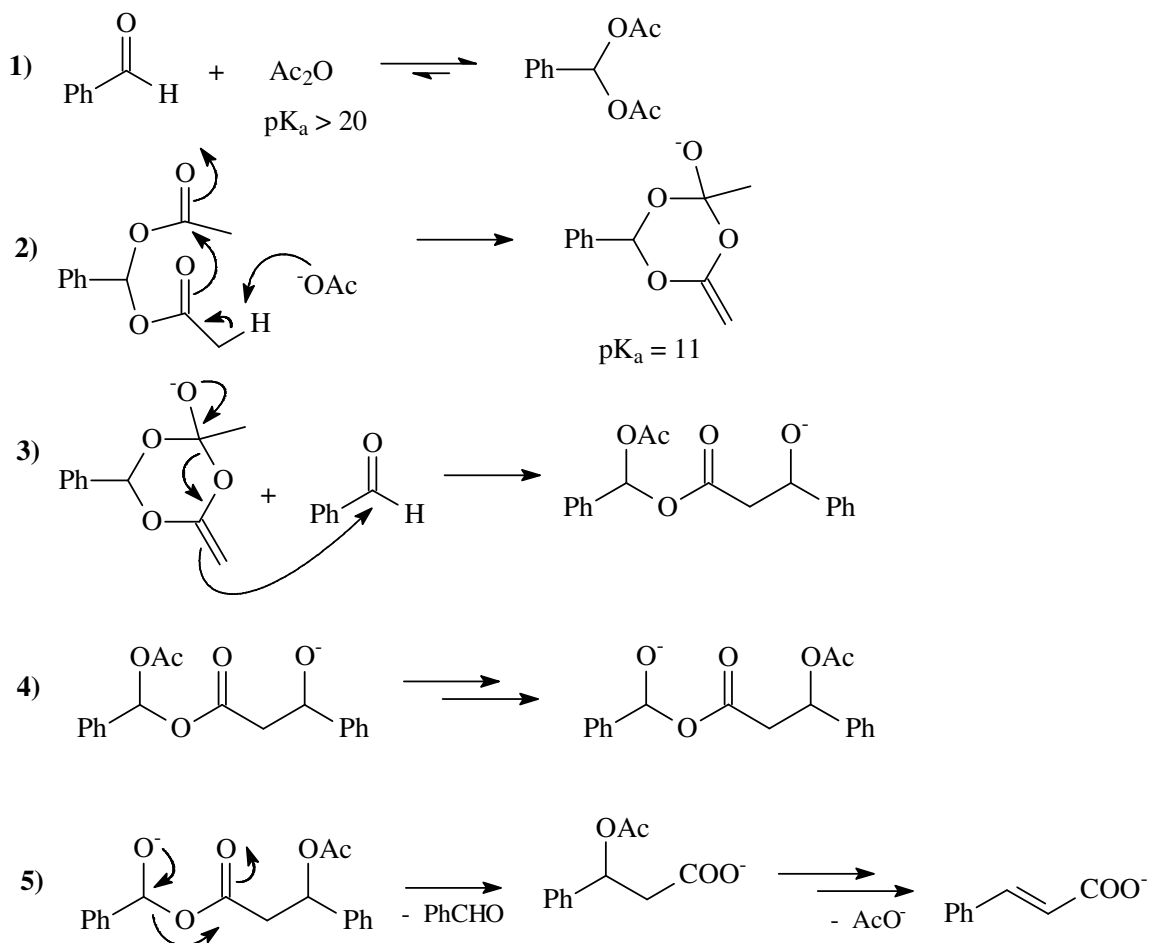
Uma reinvestigação mecanística recente <sup>89</sup>, porém, evidenciou pontos fracos nesta explicação:

1. sob qualquer condição o anidrido acético é muito menos ácido ( $pK_a(\text{C-H}) \approx 20$ ) do que o ácido acético ( $pK_a(\text{O-H}) = 4,5$ )
2. uma desprotonação do anidrido acético levará a uma espécie altamente instável que logo sofrerá decomposição em carbeno e acetato.

Com base em ensaios com a base *t*-butóxido e DMF como solvente, um novo mecanismo foi sugerido no qual o diacetato do benzaldeído tem um papel central:

<sup>88</sup> D.D. Perrin,  $pK_a$  Prediction for organic acids and bases, Chapman & Hall London **1981**

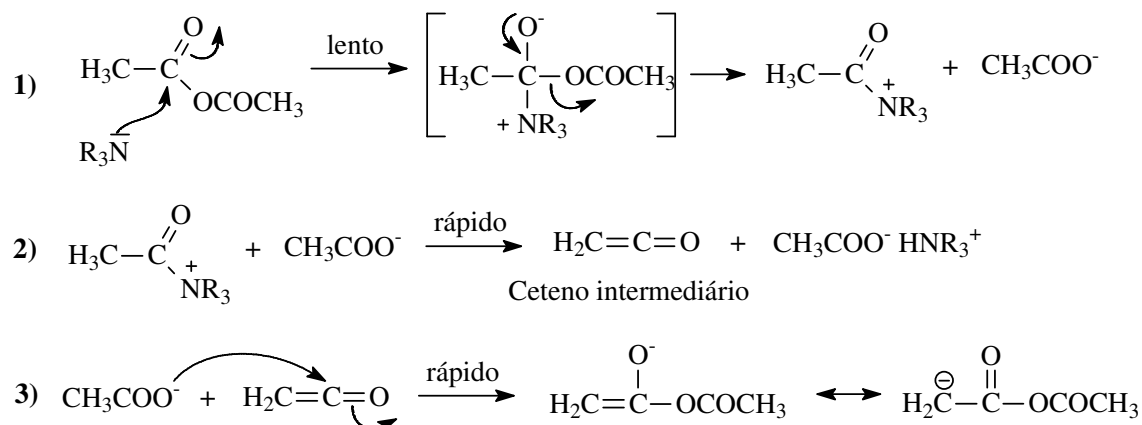
<sup>89</sup> S. Chandrasekhar, P. Karri, Tetrahedron Lett. **47** (2006) 2249-51.



A reação na etapa 3 envolve o benzaldeído como catalisador (!), já que na etapa 5 estará desprendido. Isto está de acordo com a observação que a condensação de *Perkin* não funciona bem ao se aplicar um excesso de anidrido acético que, de fato, diminui a concentração deste catalisador (= etapa 1).

O segundo argumento crítico de *Chandrasekhar* tornou-se até o ponto central no estudo cinético de *Kasprzyk*<sup>90</sup>, que postulou um ataque nucleofílico de aminas terciárias, no carbono do anidrido acético, seguido pela substituição do acetato e a eliminação para o ceteno. Somente depois, o acetato pode agir como nucleófilo e atacar o ceteno, fornecendo o ânion do anidrido. Por este caminho conseguem-se explicar, tanto a dependência da nucleofilia da amina usada, como a ocorrência de produtos paralelos (que são basicamente acetona e CO<sub>2</sub>).

<sup>90</sup> H. Kasprzyk, S. Kinastowski, *React. Kinet. Catal. Lett.* **77** (2002) 3-12.

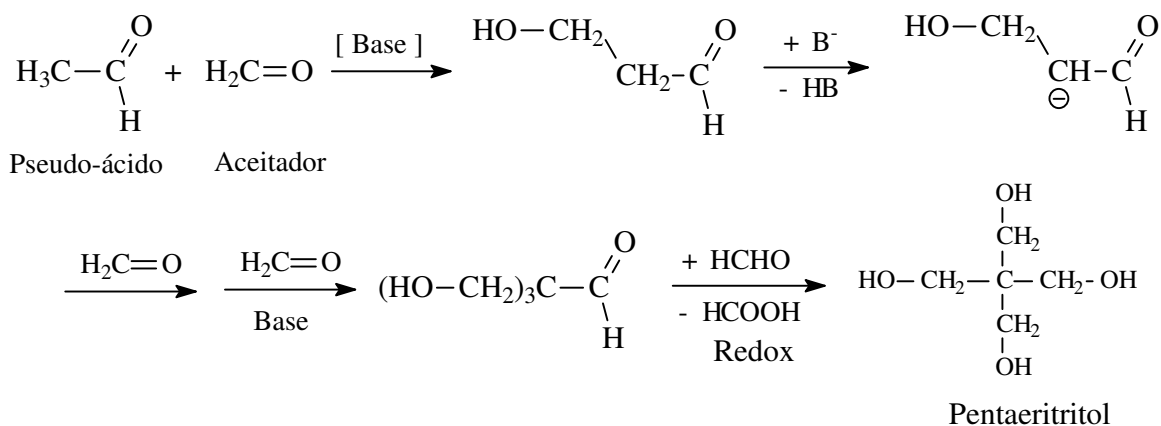


De qualquer maneira, a condensação de *Perkin* requer condições forçadas, isto é, altas temperaturas (110 a 180 °C) e acima de 10 horas de reação. Tipicamente funciona sob refluxo do anidrido acético que é reagente e solvente, ao mesmo tempo.

### Síntese de pentaeritritol

O formaldeído encaixa no grupo dos aceitadores sem  $\alpha$ -H. Ao mesmo tempo, destaca-se por ser mais reativo, quer dizer, mais eletrofílico, do que outros aldeídos. Outra condensação que leva essa reatividade em conta, será apresentada na p. 475.

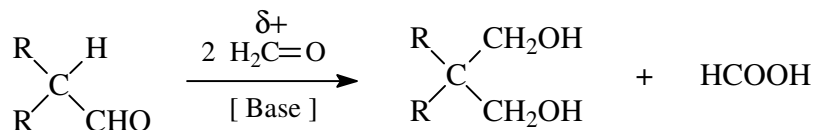
### Acetaldeído + formaldeído + base $\rightarrow$ Pentaeritritol + ácido fórmico



O único papel possível do formaldeído pode ser o de “aceitador” porque não tem  $\alpha$ -H. Ele deve ser aplicado em excesso. O acetaldeído é o pseudo-ácido (= componente metilênico) e entra três vezes em ação - até esgotarem seus hidrogênios em posição  $\alpha$ . Após essas três condensações, finalmente, pode-se efetivar a lenta reação de *Cannizzaro* (ver p. 406).

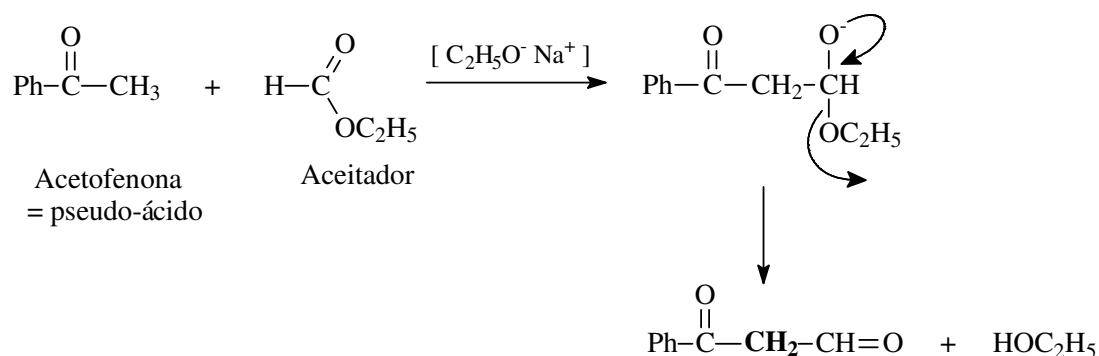
O que facilita esta reação é o fato de que o formaldeído é melhor eletrófilo do que o acetaldeído, visto que um grupo metila é considerado melhor fornecedor de elétrons do que um simples hidrogênio (ver p. 42). Se fosse contrário, uma condensação do acetaldeído entre si, isto é, sem participação de algum formaldeído, seria a consequência.

Pela condensação entre formaldeído e aldeídos com esqueleto carbônico ramificado em posição  $\alpha$  se obtém 1,3-dióis com bons rendimentos:



### Condensação com o éster do ácido fórmico

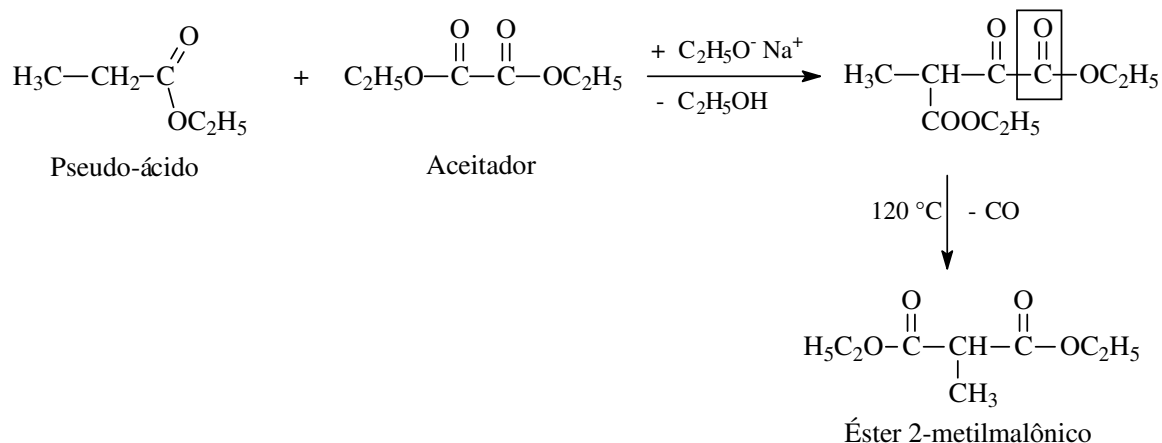
Esta reação também é chamada de “ $\alpha$ -formilação”, mas não pode ser confundida com a formilação de *Vilsmeier* que foi discutida no contexto dos compostos aromáticos (p. 295). Mais uma vez, um dos dois participantes não possui  $\alpha$ -hidrogênios, então somente pode ter o papel do aceitador.



Um olhar no produto desta síntese revela um grupo metileno que pode ser considerado duplo ativado (no esquema em **negrito**; ver também p. 487), logo um pseudo-ácido especialmente bom. Porém, este grupo não reage notavelmente neste sentido, acoplando com mais um ou até dois aceitadores de formiato. Isto é surpreendente, mas a explicação deve-se procurar no efeito do anel aromático que funciona como doador de elétrons, desta forma diminui a acidez do composto 1,3-dicarbonila (ver também as restrições discutidas na p. 474).

### Condensação com ésteres do ácido oxálico

Ésteres do ácido oxálico, além de não terem um grupo metileno em posição  $\alpha$ , são aceitadores mais fortes do que um éster simples. Isto se deve à presença do segundo grupo acila (= retirador de elétrons) em posição  $\alpha$ . Assim, o carbono do grupo carboxila fica mais positivado, quer dizer, mais eletrofílico do que um éster comum. Resumindo, o éster do ácido oxálico sempre tem o papel do componente carbonílico, então é bastante apropriado para condensações mistas. O componente metilênico pode ser escolhido quase sem restrição: um aldeído, uma cetona ou outros ésteres – o produto sempre fica definido.

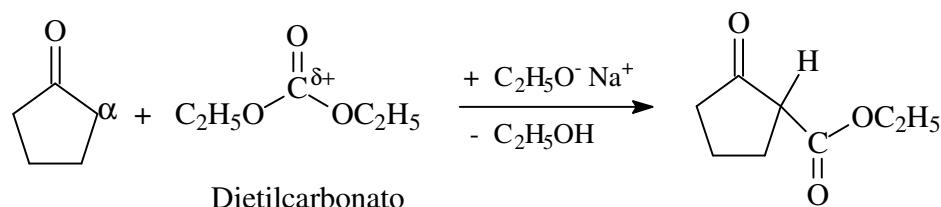


Ao aquecer o produto primário acima de 100 °C acontece uma *descarbonilação*, isto é, o desprendimento de monóxido de carbono. Resulta um derivado do ácido malônico 2-substituído (a degradação é especialmente fácil em compostos monossubstituídos). Assim, esta estratégia serve para produzir β-oxoésteres e ésteres malônicos monossubstituídos. Note que esses últimos não podem ser obtidos, de maneira satisfatória, via alquilação do próprio éster malônico.

#### Condensação com o éster do ácido carbônico

Ésteres do ácido carbônico podem reagir com cetonas para β-oxoésteres e com nitrilas para ésteres do ácido cianoacético.

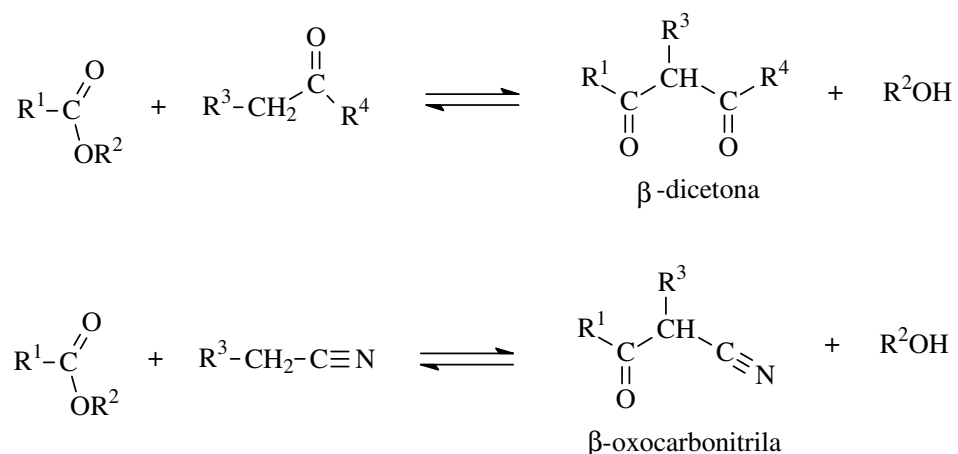
#### Os ésteres do ácido carbônico são cancerígenos!



#### Outras condensações mistas com ésteres

As condensações com os ésteres dos ácidos fórmico, oxálico, benzóico e carbônico, podem ser consideradas sendo variações mistas da reação de *Claisen*. Nenhum destes ésteres dispõe de hidrogênios em posição α ao grupo carboxila. Então, outros ésteres ou cetonas podem ser usados como componente pseudo-ácido (note que estes últimos não devem ser muito reativos, para não correr o risco de entrarem em auto-condensação).

Mais sensível às condições reacionais (solvente, temperatura, base), mas também viável é a maioria das condensações mistas entre ésteres e cetonas e entre ésteres e nitrilas. Nestes casos o éster tem predileção para ser o componente carbonílico:

Restrições:

Em todos esses casos podem ser atingidos rendimentos de no máximo 50%, então deve-se perguntar o que limita as condensações do tipo *Claisen*.

Todas elas têm que lidar com o problema que o produto da condensação é um composto duplamente ativado (ver p. 487) e então têm um elevado potencial como pseudo-ácido. Realmente, a sua desprotonação ocorre fácil e rapidamente, daí mais um componente carbonílico pode condensar nele.

Para reprimir esta reação paralela deve-se usar:

- 1) pequena quantidade de base (no exemplo acima, o etóxido);
- 2) evitar um excesso do componente carbonílico na mistura.

Além desta "supercarbonilação" existem outros perigos que podem prejudicar o rendimento. Todos os compostos 1,3-dicarbonilas podem sofrer "quebra de ácido" e "quebra de éster" (ver p. 446), especialmente durante um tratamento prolongado a temperaturas altas e sob influência de uma base (que é essencial nas condensações de *Claisen*).

## 2.4.2 Condensações mistas via desativação do componente carbonílico

### Condensação de Mannich

A condensação de *Mannich* (1917)<sup>91</sup>, segundo os pontos dados na introdução do item 6.4, encaixa nas categorias 1, 2: ela usa um aceitador sem  $\alpha$ -H e a reatividade do grupo carbonila é modulada por aminas.

**componente pseudo-ácido + formaldeído + amina (sec.)  $\rightarrow$  componente  $\beta$ -aminometilado**

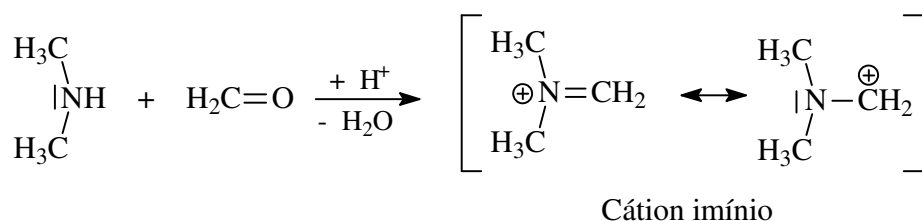
Emquanto a maioria dos aldeídos, cetonas e éteres mostra somente baixa a moderada reatividade nas condensações, o problema experimental no formaldeído é contrário: temos

<sup>91</sup> F.F. Blicke, The Mannich Reaction. Org. Reactions **1** (1942) 303.

que moderar sua reatividade excessiva <sup>92</sup>. Mantendo sua alta reatividade poderia causar condensações repetitivas, em compostos metilênicos que tenham mais de um  $\alpha$ -H. Além disso, o formaldeído, ao ser tratado com base, facilmente sofre desproporcionamento de *Cannizzaro* ou até polimeriza formando polioximetileno,  $-\text{[CH}_2\text{-O]}_x$  (algumas destas possibilidades foram apresentadas na síntese do pentaeritritol, ver p. 472). Neste sentido a reação de *Mannich*, também chamada de "**aminoalquilação**", representa uma técnica para desativar o formaldeído, no sentido destas possíveis reações paralelas, usando uma amina. A preferência deve ser dada a uma amina secundária porque com aminas primárias ou até mesmo amônia abrem-se caminhos para produtos paralelos: nestes casos podem reagir todos os hidrogênios disponíveis no N, como será mostrado mais a frente (ver método de *Wittig*, p. 479; também ver questão No. 7, na p. 523), com o formaldeído <sup>93</sup>. Isso levará inevitavelmente a uma mistura de produtos. A amina, por ser aplicada em forma do seu sal, cloreto de amônio  $\text{R}_2\text{NH}_2^+ \text{Cl}^-$ , totalmente solúvel no ambiente aquoso, solvente exclusivamente usado na condensação de *Mannich*. A amina geralmente é aplicada em quantidade 1 a 1, em relação ao formaldeído (embora tenha as características de catalisador, ver mais adiante).

Ao mesmo tempo, a reação do formaldeído com a amina representa uma ativação do formaldeído, no sentido de eletrófilo que na seguida pode ser atacado por um componente metilênico (ver também p. 399). Isto se vê claramente na sua segunda forma mesomérica, no esquema a seguir, que mostra o produto intermediário, o cátion imínio <sup>94</sup>.

Mesmo que todos os reagentes estiverem presentes desde o início, observe-se a adição da amina ao formaldeído sendo a reação mais rápida de todas:

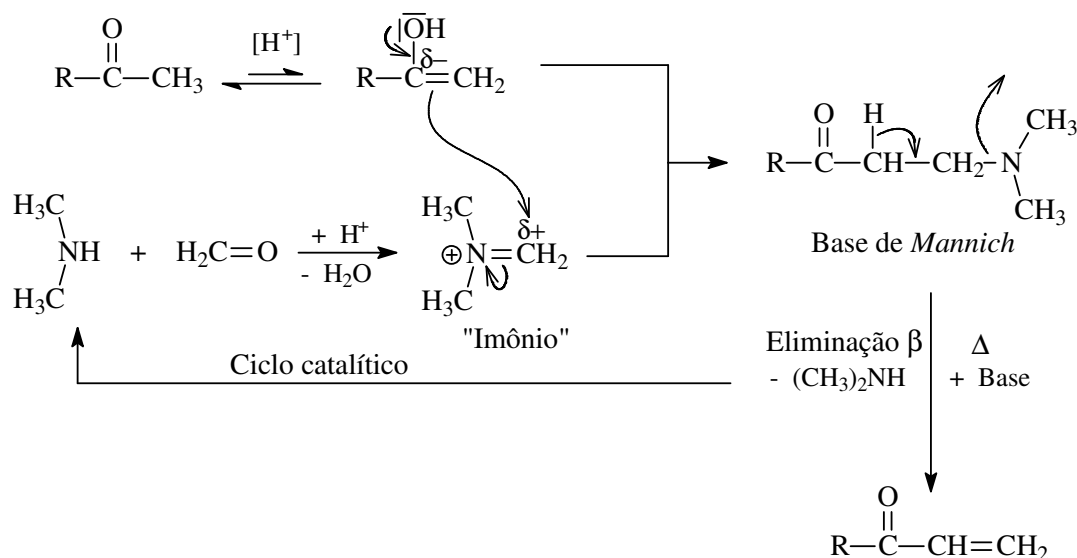


A presença de um componente nucleofílico (= *C-H pseudo-ácido* = *metilênico*), sob as condições ligeiramente ácidas, leva à condensação com o cátion imínio. A forma reativa do componente metilênico, nesta situação, é certamente o enol (ver p. 384). O produto desta etapa é a "**Base de Mannich**". O tratamento térmico desta base, finalmente, leva à eliminação da amina. Esta recebe assim o caráter de catalisador, porque entrou e saiu da mesma forma, da cadeia reacional. Resulta então uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Do ponto de vista do componente metilênico houve uma ampliação da cadeia carbônica, por uma unidade metilênica,  $=\text{CH}_2$ .

<sup>92</sup> Em caso de outros aldeídos usados nesta condensação, ver *H.E.Zaugg*, Recent Synthetic Methods Involving Intermolecular  $\alpha$ -Amidoalkylation at Carbon, *Synthesis* **1970**, 49.

<sup>93</sup> Em vez da amina secundária pode se aplicar, também com sucesso, uma amida,  $\text{R-CO-NHR}'$ . Neste caso se obtém, como espécie eletrofílica, um sal de acilimínio metileno, e a reação com o composto pseudo-ácido é chamado de " $\alpha$ -amidometilação", em vez de  $\alpha$ -aminometilação.

<sup>94</sup> Os sais de imínio (também referidos como sais de imônio) representam síntons bastante versáteis. Ver *H. Böhme, H.G. Viehe*, Iminium Salts Organic Chemistry, *Adv. Org.Chem.* **9** (1976) 253.

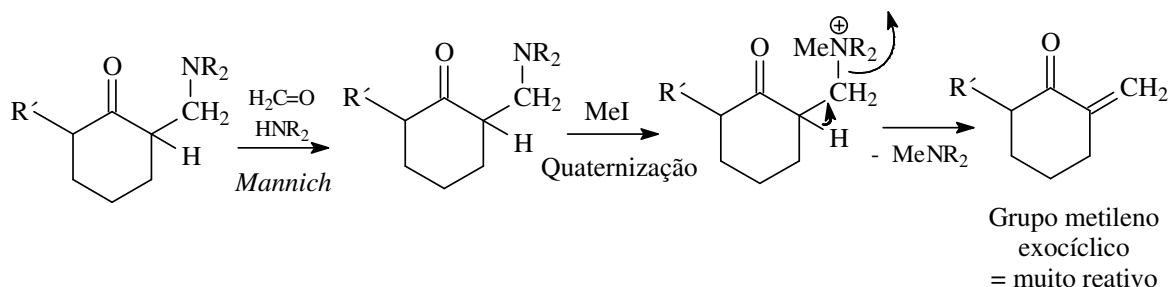


Se for desejado, a base de *Mannich* também pode ser isolada; ela é relativamente estável e pode ser armazenada, especialmente em forma do seu hidrocloreto. Uma redução adequada transforma o grupo carbonila em um álcool; através desta rota tem-se acesso ao  $\beta$ -aminoálcool (muitos derivados desta classe são substâncias bioativas, de importância farmacêutica).

Como visto no esquema acima, a amina pode ser eliminada da base de *Mannich* - o que leva ao produto com unidade  $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2$ , e daí um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Em analogia aos demais representantes desta unidade estrutural (acroleína, acrilatos, ácido acrílico e metacrílico,...) esse produto é bastante reativo e versátil. Pode ser usado em adições de *Michael* (p. 507), ciclizações de *Diels-Alder* (p. 243) e polimerizações (p. 73 e p. 745), por exemplo. Claro que uma substância tão reativa é susceptível a uma série de reações paralelas e indesejadas. Então podemos ver a base de *Mannich* como grupo protetor para o agrupamento acrílico que somente deve ser liberado na hora da sua utilização.

A partir de cetonas cíclicas a reação de *Mannich* fornece uma cetona cíclica com grupo metileno exocíclico em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. Este composto dificilmente se consegue por outros métodos (a reação de *Wittig* com  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , apresentada na p. 677, não funciona bem na vizinhança de grupos carbonilas). Note-se que uma quaternização do nitrogênio - iodeto de metila ou sulfato de dimetila são os reagentes mais usados para este fim - facilita bastante a última etapa, isto é, a liberação da amina e da espécie insaturada (a rigor, essa etapa representa uma variação da eliminação de *Hofmann*, ver p. 136):



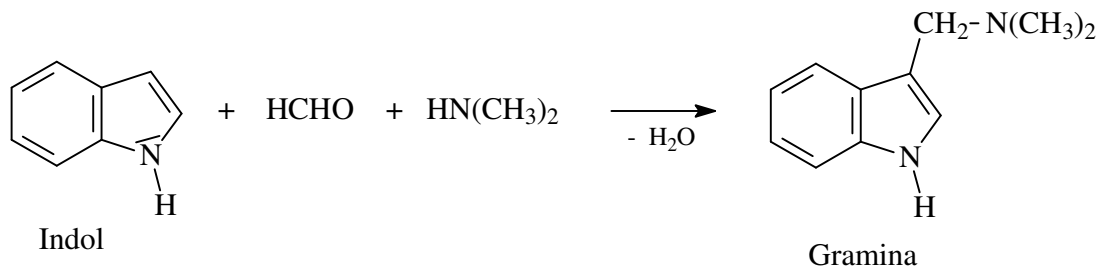


Caso o componente metilênico disponha de mais de um grupo metilênico reativo (que é o caso, por exemplo, na acetona ou na ciclohexanona), este deve ser empregado em excesso de 4 para 1, em relação ao formaldeído, para reprimir a ocorrência de duplas bases de *Mannich*. No exemplo dado acima este perigo foi impedido pela presença do grupo R' que representa um bloqueio do grupo metileno em posição  $\alpha$ .

Todavia, caso o componente metilênico seja uma cetona, temos que lidar com o problema da regioselectividade. Numa cetona assimétrica, com grupo metila de um lado e um grupo alquila mais comprido do outro lado do grupo carbonila, a condensação de *Mannich* sob catálise ácida acontece de preferência no grupo alquila mais comprido, devido ao efeito indutivo +I do grupo alquílico (p. 42). Portanto, se obtém geralmente a base de *Mannich* mais ramificada (em analogia à condensação aldólica, p. 439).

O componente metilênico (= pseudo-ácido) nesta reação não se restringe a cetonas, mas pode ser largamente variado. Entre os compostos com ligação C-H ácida, os mais usados são aldeídos, compostos nitro alifáticos, HCN e acetileno. A única condição para se obter a base de *Mannich* com rendimento satisfatório é a nucleofilia da amina que tem que ser mais alta do que a do composto C-H-ácido (no exemplo acima, isto é o enol<sup>95</sup>). Caso contrário, o formaldeído poderia diretamente reagir com o pseudo-ácido, numa condensação aldólica comum. Por este motivo não se consegue a base de *Mannich* a partir do éster malônico pseudo-ácido forte,  $pK_a \approx 13,3$ , ver tabela na p. 489), formaldeído e dialquilamina.

Além dos pseudo-ácidos mencionados, podem também ser usados compostos aromáticos que são ativados no sentido da substituição eletrofílica (p. 311), tais como fenóis ou certos compostos heteroaromáticos. Um exemplo seja a síntese de gramina, um alcalóide natural, com efeito tóxico já em baixas concentrações (ver também questão No. 16, na p. 527), por aminoalquilação do indol:



<sup>95</sup> Esta condição, ao mesmo tempo, explica porque a execução da condensação de *Mannich* em ambiente básico não é favorável, pois o enolato (ao contrário do enol) é um concorrente potente à amina primária, em termos de nucleofilia.

O grande valor da reação de *Mannich* é o fato de que todas as etapas reacionais ocorrem sob condições bastante brandas. É possível obter-se a "base de *Mannich*", até sob condições *in vivo*, ou seja, em células vivas. De fato essa reação faz parte de ciclos biológicos mais complexos cuja finalidade é a ampliação do esqueleto carbônico.

A síntese de *Mannich* geralmente se restringe ao formaldeído sendo componente carbonílico. Raramente esta síntese é ampliada a outros aldeídos, um dos quais pode ser o aldeído succínico. Com este aldeído se abre um caminho interessante que leva a uma variedade de alcalóides (ver questão No. 8, na p. 523).

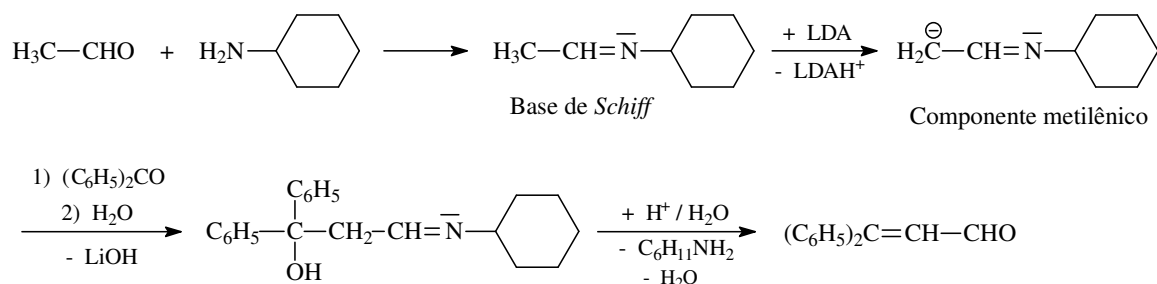
### Desativação da função carbonílica por aminas primárias

Esta estratégia para condensações mistas foi desenvolvida por *Wittig* (1964):

**Aldeído + amina primária + base forte + cetona → aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado**

A transformação do aldeído em uma base de *Schiff* (ver p. 395) reduz drasticamente a sua capacidade como componente carbonílico porque o par de elétrons não-ligantes no N exerce um forte efeito +M. Este efeito doador de elétrons percebe, em primeira linha, o seu vizinho direto, o carbono carbonílico. Entretanto, a base de *Schiff* é bastante apropriada para uma condensação cruzada. Em uma etapa preliminar a base de *Schiff* é desprotonada pelo diisopropilamido de lítio, LDA, uma base bastante forte (ver nota de rodapé 297, na p. 468). Assim, ela torna-se ativada na sua função como componente metilênico. Esta primeira etapa da reação exige a ausência de substâncias próticas (especialmente água e alcoóis). Caso contrário se perderá a base LDA, pela desprotonação preferencial destes, fornecendo hidróxido ou alcóxidos que, por sua vez, não têm basicidade suficiente para ativar a base de *Schiff*.

O papel de componente carbonílico pode então ser preenchido por qualquer aldeído ou cetona, mesmo sendo um composto de baixa eletrofilia (ver p. 440). No exemplo a seguir a condensação do acetaldeído com benzofenona que, certamente, é um componente de baixa reatividade no carbono carbonílico:



### 2.4.3 Ativação do pseudo-ácido pela estabilização da forma enólica

Não só as condensações carbonílicas mistas, mas também as alquilações e acilações, da posição  $\alpha$  de um composto com grupo carbonila enolizável, sofrem das desvantagens

alegadas na p. 466, podendo levar a uma mistura feia de produtos. Na maioria das vezes a autocondensação do composto com grupo carbonila é dominante, enquanto alquilação/acilação planejada ficam em segundo plano.

Conforme elucidado no tratado da condensação aldólica (p. 438), a etapa central das condensações é o ataque de um carbono nucleofílico em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila, a um carbono positivado qualquer. Para se tornar nucleofílico, este carbono  $\alpha$  tem duas possibilidades: ou em forma do enol ou em forma do enolato. A primeira possibilidade é o assunto deste parágrafo, a segunda será apresentada na p. 486.

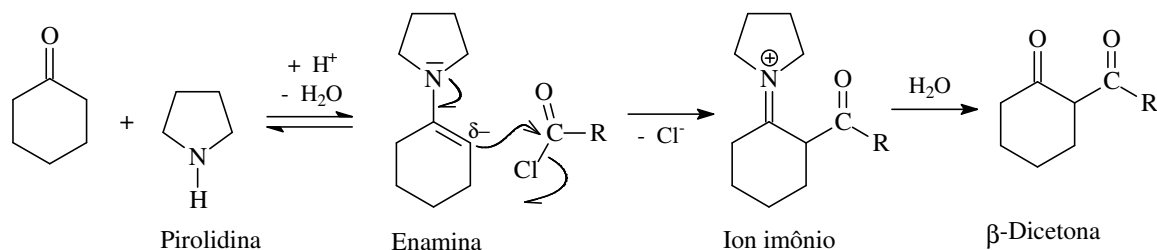
Vamos então falar sobre estratégias de reprimir reações paralelas por estabilização da forma enólica, de maneira controlada (item 3 da lista na p. 466):

- enol estabilizado na forma de enaminas,
- enol estabilizado na forma de enoléteres,
- enol estabilizado na forma de éter silílico (mecanismo na p. 484).
- enol estabilizado na forma de viniléster do ácido fosfórico, uma variação da ativação de cetonas  $\alpha$ -halogenados segundo *Perkov*, ver p. 703.
- enol estabilizado em forma de alil e vinilsilanos, conforme descrito no cap. 10.4.4, na p. 727.

Em todos esses casos introduz-se um grupo funcional auxiliar que estabiliza o enol, deixando assim o carbono  $C=C-X$  mais nucleofílico. Como o grupo X tem apenas caráter temporário, podemos chamá-lo de ativador da posição  $\alpha$ , ou então protetor do grupo carbonila!

#### Alquilação e acilação de cetonas, via enamina

Por reação da cetona com uma amina secundária se obtém a enamina cuja dupla ligação é bastante rica em elétrons. Pirolidina e piperidina são as aminas mais usadas para este fim. A segunda etapa da reação abaixo é uma acilação: o carbono acílico do segundo reagente pode facilmente atacar no carbono 2 da enamina (segunda etapa do esquema abaixo). Forma-se intermediariamente o íon imônio que, em seguida, hidrolisa facilmente, restaurando a função da cetona.



Como a primeira etapa é uma reação em equilíbrio, a água liberada durante a formação da enamina deve ser retirada continuamente, por destilação azeotrópica.

O ponto fraco nesta estratégia é, mais uma vez, a insuficiência em regioseletividade, no caso de cetona assimétrica, onde duas enaminas diferentes podem ser formadas na primeira etapa. Um melhoramento, mas não uma solução perfeita com respeito à regioseletividade, promete a estabilização em forma de enoléteres (p. 482) que podem ser produzidos mais seletivamente.

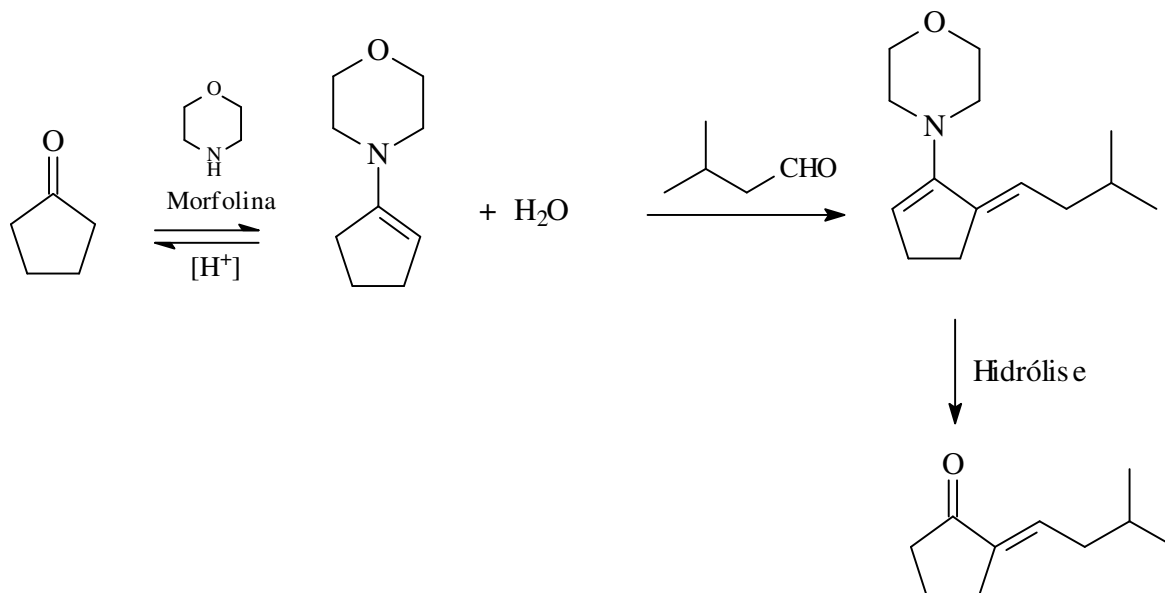
Ao contrário da acilação de enaminas (= acoplamento com R-COCl), que é uma reação limpa, a alquilação (= acoplamento com R-Cl) é mais complicada e afetada com rendimentos baixos e produtos paralelos. Os motivos serão discutidos mais detalhadamente na p. 511.

#### Condensação carbonílica cruzada, entre enamina e um aceitador com grupo carbonila

Enoléteres e enaminas (ver pp. 388 e 398, respectivamente) representam as formas clássicas de se fixar cetonas e aldeídos na sua forma enólica. Lembre-se que a atividade metilênica (= nucleofílica) depende essencialmente da disponibilidade da forma enólica, portanto estes derivados são bastante ativados para condensações com aceptadores. O exemplo dado a seguir usufrui da ativação pela morfolina, uma amina secundária, especialmente adequada devido à alta solubilidade no ambiente <sup>96</sup>.

Atenção: aminas primárias não servem para esta finalidade. Em vez da enamina, forma-se uma base de *Schiff* cuja acidez em posição  $\alpha$  fica até inferior à da cetona de partida (p. 479)!

A etapa da formação da enamina é catalisada por ácidos; a posição do equilíbrio pode ser manipulada por destilação azeotrópica da água liberada nesta etapa.



Esta síntese, porém, não está livre de caminhos paralelos. A penúltima estrutura do esquema acima ilustra o perigo que se corre neste tipo de ativação feita numa cetona: o outro lado do grupo carbonila pode também reagir com um aceitador. Devido à conjugação

<sup>96</sup> P.W.Hickmott, Enamines, Tetrahedron **38** (1982) 1975.

das duplas-ligações sua estabilidade é mais alta, então sua reatividade fica abaixo da enamina da partida, mas ainda acima de uma cetona não-aminada. Portanto, deve-se acrescentar o componente aceitador em quantidade equimolar à enamina.

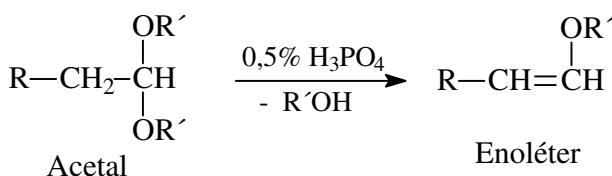
Outras reações a partir das enaminas são apresentadas nas pp. 395, 398 e 480.

### Alquilação e acilação de cetonas, via enoléteres

A ativação do composto carbonílico via enoléter é muitas vezes o caminho preferido, sendo melhor do que o caminho via enamina, devido a problemas em regiosseletividade. O método da vinilação pelo cloreto de trialquilsilila (p. 484), aliás, tem que lidar com essas dificuldades, também.

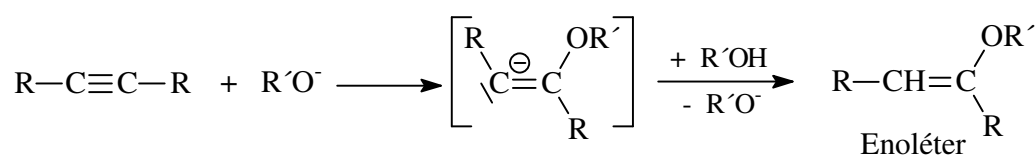
Interessante é que os enoléteres podem ser obtidos por caminhos diferentes, quer dizer, existem alternativas ao esquema padrão, reação da cetona com um heteroátomo nucleofílico, O, N ou Si. Estes caminhos serão apresentados a seguir. Alternativa mais recente é o enoléter estabilizado pelo fósforo (ver método de *Perkow*, p. 702).

a) Eliminação de álcool a partir de acetais (método clássico, ver também p. 390):



b) Adição nucleofílica de um alcóxido em acetileno

A adição de alcóxidos em derivados do acetileno fornece o enolato. O álcool que serve como solvente nesta reação fornece o próton necessário para formar o enoléter<sup>97</sup>:



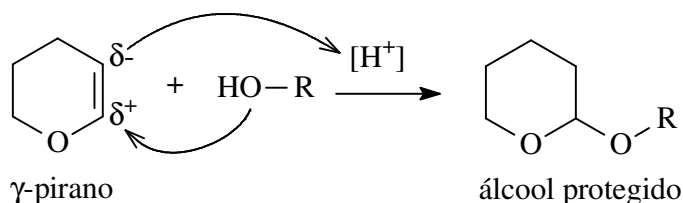
O enoléter (ver também p. 390), uma vez formado, é bastante estável em meio básico até neutro. Ele representa um excelente componente metilênico em reações de condensação, tanto com outros compostos carbonílicos, quanto com haletos de alquila e haletos de acila.

### Para que servem enoléteres?

A utilidade sintética dos enoléteres, também chamados de viniléteres, não se restringe à ativação do componente metilênico em condensações. Eles também servem como grupos protetores para alcoóis, como pode ser mostrado com o reagente **γ-pirano**.

<sup>97</sup> Do ponto de vista do álcool esta reação é uma vinilação no oxigênio.

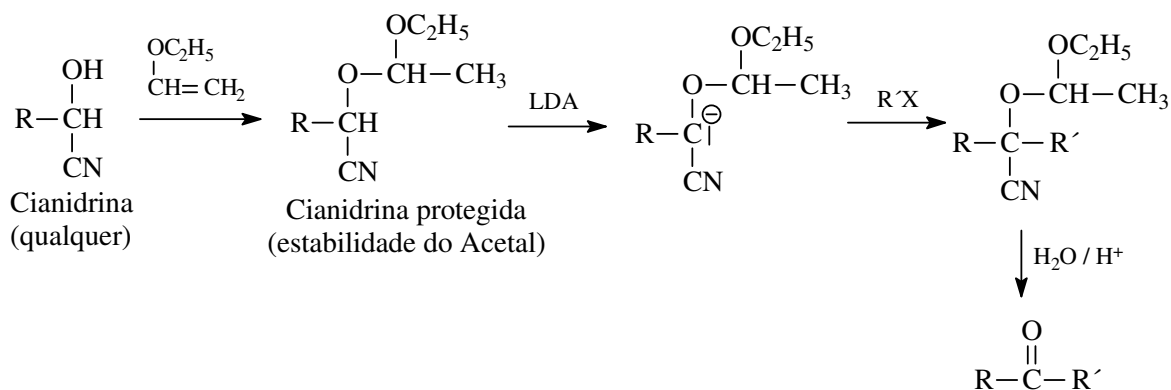
O 3,4-dihidro-2H-pirano (nome trivial:  $\gamma$ -pirano) pode ser obtido a partir de tetraidrofurfurilálcool (barato), a 300 °C no contato catalítico de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Ele é um enoléter que pode ser alcoxilado com bons rendimentos:



Esta reação ocorre com bastante facilidade; assim, o  $\gamma$ -pirano representa um bom grupo protetor para o grupo hidroxila, seja em alcoóis primários, secundários ou fenólicos, conforme discutido nos acetais (p. 387). O protetor chamado de "THP", de tetraidropiranil, é estável em ambiente básico e pode ser removido por ácidos diluídos, sob condições brandas.

Enoléter também servem como estabilizador da cianidrina (ver p. 391).

Na abordagem da condensação de aciloína (p. 449) foi mencionado um método que permite ampliar esta síntese às condensações cruzadas: a conversão com etilviniléter, levando a um intermediário que resiste aos ataques de nucleófilos e bases (*Stork*, 1971). Lembre-se que a água é um nucleófilo, também; é responsável pela fácil degradação da cianidrina por hidrólise, sob as condições da condensação de benzoína. Justamente isso pode ser evitado, pelo uso de um enoléter.



Pode-se afirmar que o grupo -OH foi protegido, de maneira eficaz, pela reação com o enoléter. Assim é possível isolar e purificar o intermediário que demonstra a estabilidade típica dos acetais (p. 388).

Através da conversão com etilviniléter podem ser protegidas cianidrinhas de uma grande variedade de aldeídos (exceção: o formaldeído)<sup>98</sup>. De maneira segura elas podem ser desprotonadas por meio de base forte e submetidas ao ataque de carbono eletrofílico. Além da alquilação mostrada no esquema, pode-se aplicar também uma acilação ou uma condensação com composto carbonílico comum, pois o carbânion é um excelente

<sup>98</sup> S. Hünig, *Chimia* **36** (1982) 1.

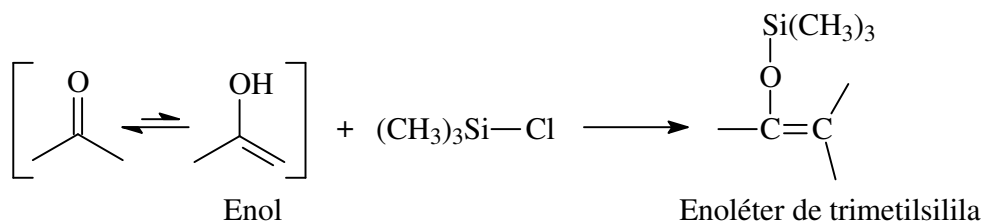
nucleófilo. Em última etapa o acetal e a cianidrina podem ser hidrolisados sob condições brandas.

Caso se pretenda a condensação com o carbânion proveniente do formaldeído, deve-se dar preferência a um outro derivado da cianidrina, à dietilaminoacetonitrila,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$  (observe a diferença ao reagente de *Mannich*, p. 475!)

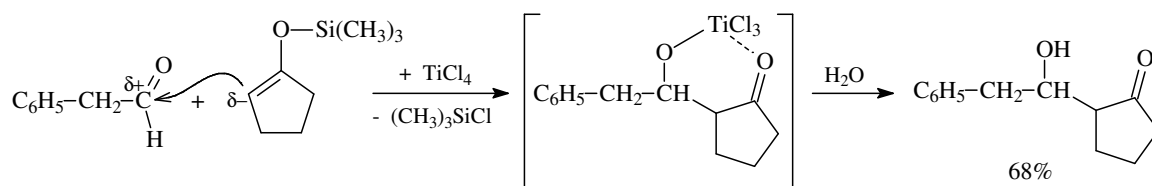
### Condensação com sililenoléter

Um método mais recente para atribuir o papel metilênico a um composto carbonílico é a formação do sililenoléter.

A reação do enol (ou enolato) com cloreto de trimetilsilila, reagente sililante mais utilizado, acontece exclusivamente no oxigênio. A formação do sililenoléter é quantitativa. A explicação está relacionada, em analogia ao dito na p. 496, às polarizabilidades dos reagentes: o silício duro procura o oxigênio duro que, por sua vez, é menos polarizável do que o carbono em posição  $\alpha$  - quer no enol ou no enolato. Assim, a reação com agente sililante é uma boa alternativa à enamina (ver pp. 398 e 475), para a estabilização da forma enólica:



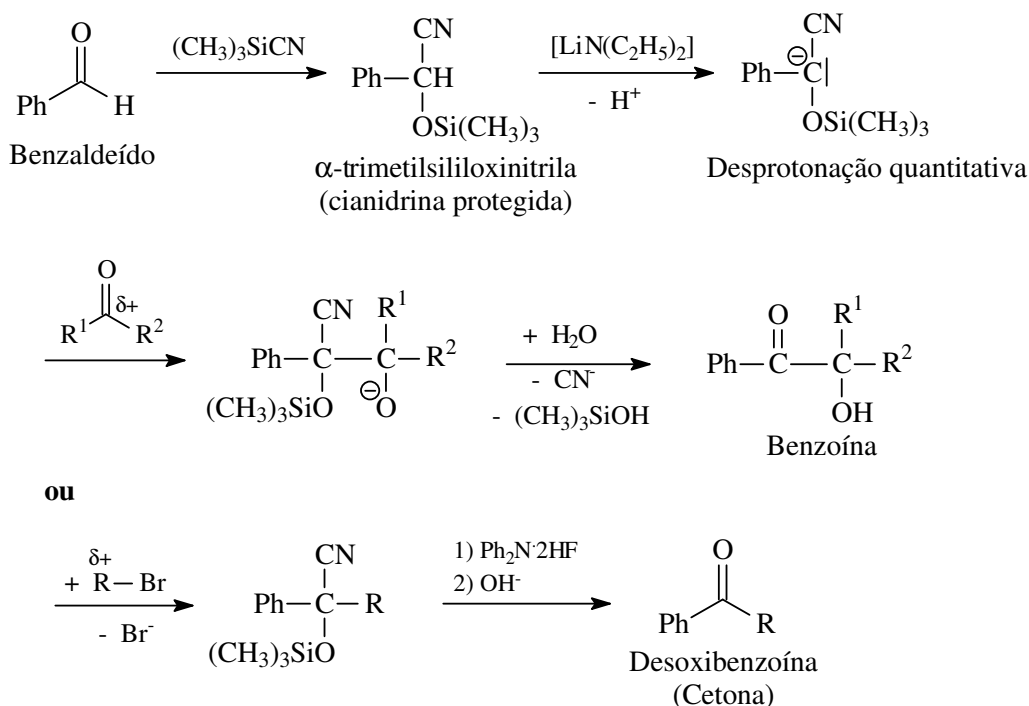
Os mais promissores são os trimetilsililenoléteres porque reagem com alta regioseletividade. Além disso, o cloreto de trimetilsilila é o reagente sililante mais barato e abundante (ver síntese industrial, p. 717). O grupo silila pode ser removido sob condições brandas, na presença de ácidos de *Lewis* (neste exemplo:  $\text{TiCl}_4$ ).



### Estabilização de cinaidrinas por silano

Em analogia ao método de estabilizar uma cianidrina via enoléter (p. 483), o mesmo efeito estabilizante se consegue por silanos, de maneira elegante. Assim, temos um método poderoso para produzir um carbono nucleofílico (carbânion), numa posição que, quando pensamos ao aldeído de partida, é contra sua natureza: é o carbono do grupo carbonila! Com esta proteção e ativação se abrem caminhos para se obter compostos 1,2-bifuncionais por reação de condensação mista (as dificuldades inerentes em acessar este tipo de produto é explicado em maiores detalhes na p. 549; a estratégia aplicada é "Umpolung", isto é, transformar o  $\delta^+\text{C}$  do intermediário, em  $\delta^-\text{C}$ ).

O reagente,  $\text{Me}_3\text{Si-CN}$ , se obtém facilmente pela reação do cloreto de trimetilsilila e KCN em solvente polar aprótico, o N-metilpirrolidona. Esse cianeto de trimetilsilila reage com benzaldeído ou outro aldeído, fornecendo a  $\alpha$ -trimetilsililoxinitrila, com bom rendimento. A acidez C-H desta cianidrina protegida não é muito alta ( $\text{pK}_a$  em torno de 28), mas pode ser desprotonada quantitativamente com bases fortes (LDA, dietilamida de lítio,  $n\text{-BuLi}$ , etc.). Resulta um carbânion que pode ser submetido à alquilação, em geral, a qualquer condensação com carbono eletrofílico.



Após ter efetuada a etapa da condensação, o composto organo-silício é hidrolisado e o produto carbonílico liberado. Como o sítio estabelece uma ligação extremamente estável com flúor, então a presença de fluoretos facilita a abstração do grupo protetor de trimetilsilila (ver também pp. 729 e 736).

Por esta estratégia se consegue:

- benzoínas, a partir dos reagentes benzaldeído e uma cetona,
- cetonas, quando o reagente eletrofílico for um haleto,  $\text{R-X}$ .
- 1,2-dicetonas,  $\text{Ar-CO-CO-R}$ , derivados da benzila, quando o reagente eletrofílico for um cloreto de ácido,  $\text{R-COX}$ .

## 2.4.4 Condensação cruzada após desprotonação quantitativa do pseudo-ácido.

A estratégia no. 4, da lista dada na introdução à condensação cruzada (p. 466), prevê a desprotonação quantitativa e rápida, do componente metilênico que tem certa acidez C-H em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. Somente no enolato que resulta da reação quantitativa é



possível efetuar uma condensação de maneira segura. A alquilação e acilação de compostos carbonílicos simples são exemplos perfeitos onde esta estratégia é aplicada com sucesso. Essencial é o uso de uma base bastante forte, para desprotonar o enolato de maneira quantitativa. Neste sentido, podem ser consideradas muito fortes as seguintes bases:

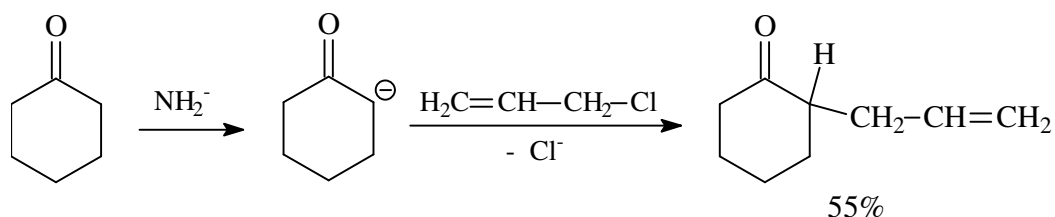
- $\text{NaNH}_2$  em xileno,
- $\text{NaH}$  em benzeno,
- *t*-butóxido em *t*-butanol,
- LDA em THF.

Todas essas bases são fortes o suficiente, para desprotonar uma cetona simples, cujo  $\text{pK}_a$  certamente não é abaixo de 20 (ver tabela na p. 489 e no anexo 2 deste livro).

Em uma condensação por esta estratégia podemos esperar rendimentos mais altos (de até 70%; pela estratégia de *Wittig*, p. 479, até mais de 70%), do que nas condensações feitas pelos outros caminhos descritos na p. 448.

#### Exemplo:

Alquilação de uma cetona simétrica (se fosse assimétrica, certamente resultará uma mistura de produtos, devido à formação de dois enolatos diferentes).



Existe uma série de dificuldades preparativas que reprimem o rendimento desta síntese:

1. Certa quantidade de autocondensação da cetona é inevitável.
2. Além da monoalquilação também ocorre a dialquilação do enolato.
3. A baixa regioseletividade, inerente na cetona, impede o emprego de cetonas assimétricas - apesar do que foi alegado na p. 441, sobre o controle termodinâmico e/ou cinético da enolização em cetonas assimétricas.

São conhecidas também as alquilações de aldeídos, ésteres e nitrilas, sendo afetadas com as mesmas dificuldades e reações paralelas.

#### Condensação de Stobbe

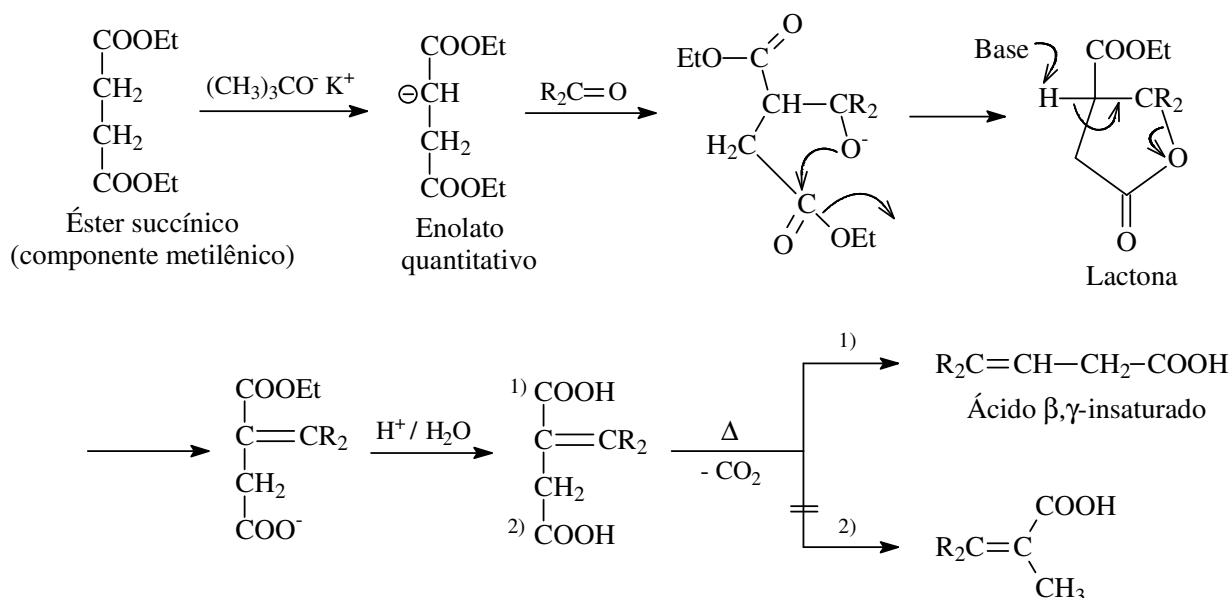
Também a condensação de *Stobbe* funciona somente após a desprotonação quantitativa do componente metilênico (pseudo-ácido). O pseudo-ácido é o éster succínico (= composto 1,4-dicarboxila). Ao contrário dos compostos homólogos, 1,3-dicarboxilas (p. 489), este não tem um grupo metileno duplamente ativado, conseqüentemente sua acidez C-H continua bastante baixa. Portanto, deve-se usar uma base muito forte (por exemplo,  $\text{NaH}$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}^- \text{Na}^+$  ou LDA).

O procedimento requer o uso de quantidades estequiométricas de todos os participantes, inclusive a base. O componente 1, que tem o papel do pseudo-ácido é tratado na primeira etapa com a base, acrescentando a base aos poucos mas não muito devagar, para formar o enolato. Sob controle de um indicador especial se consegue acertar o ponto de equivalência desta reação ácido-base.

Na segunda etapa o composto 2 cujo papel é componente carbonílico é gotejado nesta mistura até completar a reação.

Uma falta de base nesta condensação provocará a auto-condensação do composto 1. Isto é, uma parte funciona como componente metilênico, outra parte como componente carbonílico. Um excesso de base provocará uma condensação do composto 2 com outras moléculas da mesma espécie, pela mesma razão. No caso ideal se aplica a base (no exemplo a seguir o *t*-butóxido) em quantidades adequadas para retirar um próton em cada éster succínico; uma segunda desprotonação do ânion não acontece por ser muito menos ácido.

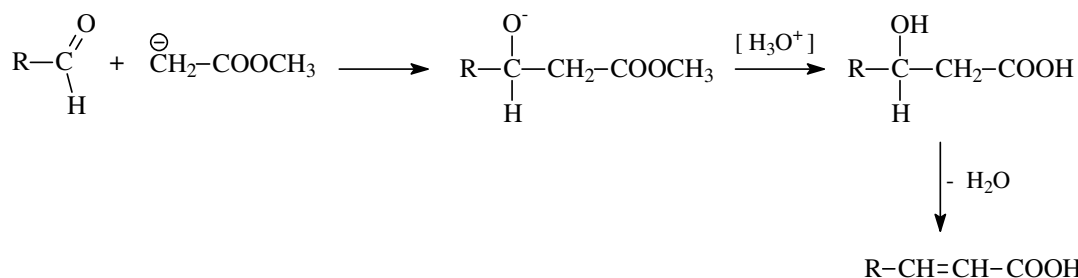
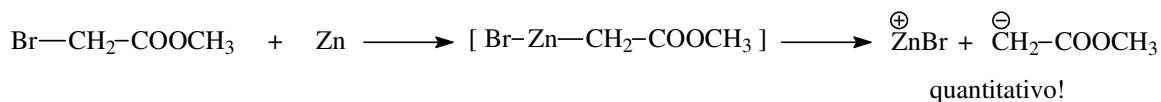
Essa síntese funciona porque a base carbanóide que resulta da primeira etapa, não tem força e velocidade suficiente para desprotonar o composto 2.



Na última etapa deste exemplo surge a dúvida de qual dos grupos carboxilas seria descarboxilado. Porém, observa-se apenas um produto – aquele onde se forma o ácido  $\beta,\gamma$ -insaturado. Isto se deve ao fato de que no estado de transição da descarboxilação o grupo abandonador está em conjugação com a dupla ligação. Assim, o  $\text{CO}_2$  pode sair com mais facilidade, provavelmente em forma de radical, que neste caso é estabilizado pela posição alílica.

### Síntese de *Reformatsky*

Esta síntese (ver também p. 379) encaixa neste capítulo porque numa etapa preliminar o éster  $\alpha$ -bromado é transformado quantitativamente numa espécie carbanóide. Somente depois é acrescentado o componente aceitador, geralmente um aldeído.

**Éster  $\alpha$ -bromado + composto carbonílico + zinco  $\rightarrow$   $\beta$ -hidroxiéster**


O produto primário, um  $\beta$ -hidroxiéster, pode ser facilmente desidratado e hidrolisado para o ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado.

O papel do zinco nesta reação foi a inversão da polarização no substrato  $\alpha$ -bromado<sup>99</sup>. Este termo se refere à polarização do carbono  $\alpha$  que tem  $\delta^+$  no substrato e  $\delta^-$  após a reação com o metal. A reação com o Zn é bastante rápida. Isso é decisivo para o sucesso desta síntese porque uma metalação, se fosse lenta, levaria ao produto de autocondensação do éster  $\alpha$ -bromado.

Outras sínteses que aproveitam do efeito de "Umpolung" são quase todas as reações organometálicas – especialmente aquelas com metais muito eletropositivos (preparo do reagente de *Grignard*:  $\text{R-X} + \text{Mg} \rightarrow \text{R-MgX}$ ). Uma outra síntese onde ocorre a inversão  $\delta^+\text{C} \rightarrow \delta^-\text{C}$ , onde o carbono do grupo carbonila torna-se um sinton carbaniónico é a “condensação de aciloína”, apresentada na p. 449.

## 2.5 Pseudo-ácidos com grupo metileno duplamente ativado

### 2.5.1 As particularidades dos compostos 1,3-dicarbonílicos

Uma reatividade especial se espera de compostos com grupo metileno que tem dois vizinhos retiradores de elétrons. Nestes casos a acidez C-H fica elevada, pois a carga negativa da base conjugada pode ser distribuída, através de mesomeria, entre os dois vizinhos.

Especialmente as condensações, também conhecidas como condensações de *Knoevenagel* (p. 497), aproveitam da elevada acidez destes compostos e de sua reatividade especial. Para uma vista geral dos compostos orgânicos e sua acidez, recorra o anexo 2 deste livro, p. 810. Os seguintes três efeitos contribuem para a sua reatividade:

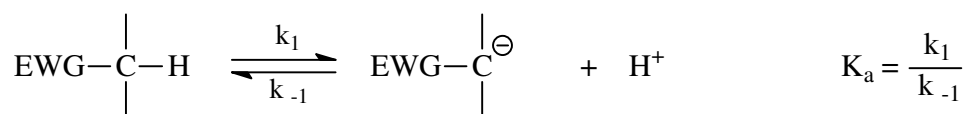
1. O grupo metileno em posição  $\alpha$  (= posição 2) torna-se muito mais ácido ainda quando estiver presente um segundo retirador de elétrons em posição 3. O seu valor

<sup>99</sup> D. Seebach, *Chimia* **34** (1980) 185.

$pK_a$  cai em aproximadamente 10 unidades, em comparação com o composto com apenas um retirador de elétrons (geralmente um grupo carbonila).

2. A troca entre a forma ceto e enólica é acelerada.
3. A forma enólica está sendo favorecida, podendo até prevalecer no equilíbrio com a forma ceto.

A seguinte tabela deve esclarecer os pontos 1 e 2<sup>100</sup>. Os compostos simples ativados são comparados com duplos ativados, em termos das suas constantes de acidez e de velocidades de desprotonação.

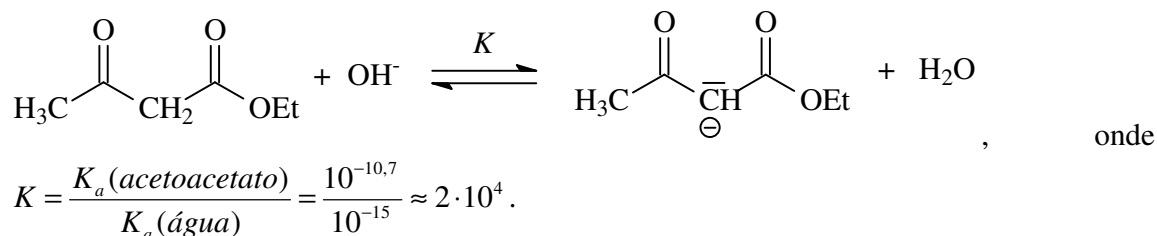


EWG = **E**lectron **W**ithdrawing **G**roup  
= Retirador de elétrons

Tabela 9. Acidez e velocidade prótica de compostos com um e dois grupos retiradores de elétrons (EWG).

Composto		$pK_a$	$k_1 \text{ (s}^{-1}\text{)}$
$\text{H}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	Dinitrometano	4	$8,3 \cdot 10^{-1}$
$\text{H}_2\text{C}(\text{COCH}_3)_2$	Acetilacetona	8,8	$1,7 \cdot 10^{-2}$
$\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$	Nitrometano	10,2	$4,3 \cdot 10^{-8}$
$\text{H}_3\text{CCO}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	Acetoacetato de etila	10,7	$1,2 \cdot 10^{-3}$
$\text{H}_2\text{C}(\text{CN})_2$	Dinitrila do ácido malônico	12	$1,5 \cdot 10^{-2}$
$\text{H}_2\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	Dietilmalonato	13,3	$2,5 \cdot 10^{-5}$
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Acetona	20	$4,7 \cdot 10^{-10}$

Todos esses compostos (menos a acetona) podem ser desprotonados, quase quantitativamente, por bases comumente existentes em ambiente aquoso (isto é, os hidróxidos solúveis dos metais não-nobres). Lembre-se do  $pK_a$  da água (= ácido do  $\text{OH}^-$ )  $\cong$  15. Sendo assim, no caso do acetoacetato de etila temos o equilíbrio:



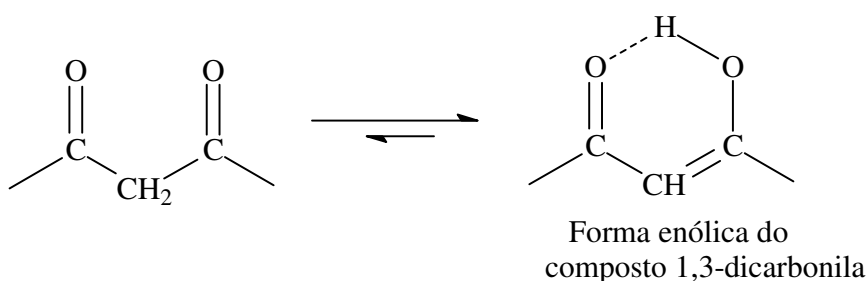
<sup>100</sup> Os valores destas tabelas foram aceitos de Peter Sykes, A Guidebook to Mechanisms in Organic Chemistry, 5th Ed., Longman, London 1982.

Sobre a seleção da base a ser usada para a desprotonação do composto 1,3-dicarbonila, ver p. 499.

Pode-se ainda ver que não apenas o grupo carbonila pode ativar o grupo metileno, mas também outros grupos retiradores, tais como ciano e nitro; menos pronunciado é o efeito EWG dos halogênios (ver mecanismo da reação halofórmio, na p. 409); até mesmo sistemas aromáticos que transferem o efeito dos seus elétrons  $\pi$  para a posição benzílica, agem neste sentido.

#### Aparência da forma enólica em compostos duplamente ativados

O terceiro efeito citado acima (p. 489) que trata da importância da forma enólica, acha sua explicação no fato de que um estado cíclico do enol está sendo estabilizado por uma ligação de hidrogênio intramolecular:



O deslocamento do equilíbrio termodinâmico a favor do enol pode ser verificado nos seguintes valores:

*Tabela 10. Porcentagem da forma enólica, sem a presença de solventes*

Composto		% enol (na fase líquida)
H <sub>3</sub> C-CO-CH <sub>3</sub>	Acetona	$1,5 \cdot 10^{-4}$
H <sub>2</sub> C(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Dietilmalonato	$7,7 \cdot 10^{-3}$
NC-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cianoacetato de etila	$2,5 \cdot 10^{-1}$
C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O	Ciclohexanona	1,2
H <sub>3</sub> CCO-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Acetoacetato de etila	7,5
H <sub>3</sub> CCO-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		30,0
H <sub>2</sub> C(COCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Acetilacetona	76,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-CH <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>	Fenilacetilacetona	89,2

O teor da forma enólica depende da temperatura e principalmente do solvente. Observa-se a estabilização da forma enólica por solventes de caráter apolar. No exemplo da acetilacetona sejam ilustrados os efeitos do solvente (embora que, em muitas condensações, prefere-se trabalhar sem solvente adicional; os próprios componentes da condensação são líquidos e devem ser usados em concentrações mais altas possíveis, para maximizar o rendimento).

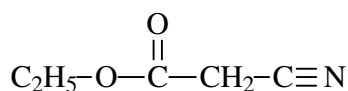
Tabela 11. Estabilização da forma enólica por solventes.

Solvente	% enol
H <sub>2</sub> O	15
CH <sub>3</sub> CN	58
sem solvente, em fase líquida	80
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	92
sem solvente, em fase gasosa	92

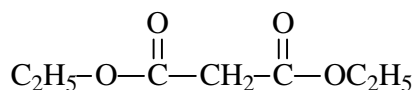
Compostos bis-ativados que têm relevância na síntese por condensação



Dinitrila do ácido malônico



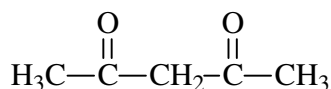
Nitriloacetato de etila



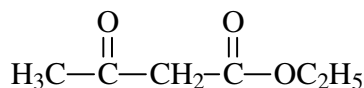
Dietilmalonato (malonato de dietila)



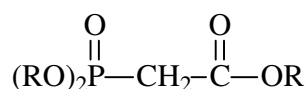
Cianeto de benzila



Acetilacetona



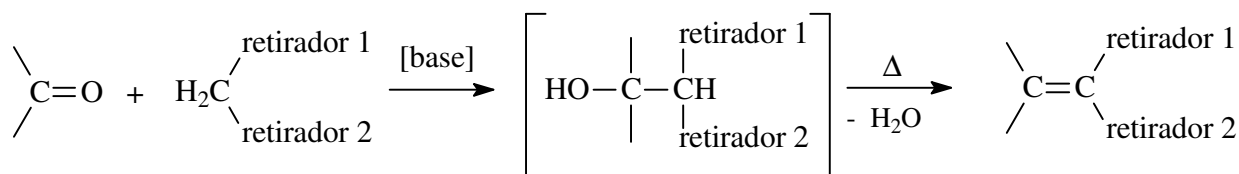
Acetoacetato de etila



Éster do ácido fosfônico

O último composto da lista é de elevado interesse: a condensação dos dois hidrogênios no grupo metileno funciona especialmente bem, com uma grande variedade de compostos carbonílicos, levando a um acoplamento sob formação de um dupla-ligação C=C. Esta reação é conhecida como *Horner-Emmons*, uma variação da famosa reação de *Wittig*. Ela é discutida na p. 692.

Esses compostos, ao serem empregados em condensações, sempre representam o componente pseudo-ácido. O primeiro produto de condensação é um composto com grupo hidroxila em posição 2. Mais característico ainda e na maioria dos casos o produto desejado, é a dupla-condensação com o componente carbonílico, seguindo o esquema:



Este comportamento pode ser comparado com a já discutida condensação aldólica, onde sob catálise ácida o aldol não pode ser isolado, mas logo perdeu água formando um composto carbonilado  $\alpha,\beta$ -insaturado (ver p. 439). Porém, tem-se certas diferenças às condensações discutidas aqui:

- 1) A condensação de *Knoevenagel* é uma condensação mista, portanto o espectro de produtos acessíveis é muito mais amplo.
- 2) A escolha do catalisador é mais sutil na condensação de *Knoevenagel*: enquanto na condensação aldólica se usa qualquer ácido de *Brønsted*, a reação de *Knoevenagel* anda sob condições especialmente brandas usando catalisadores básicas. tais como acetato de amônio,  $\beta$ -alanina, piridina ou piperidina<sup>101</sup>.

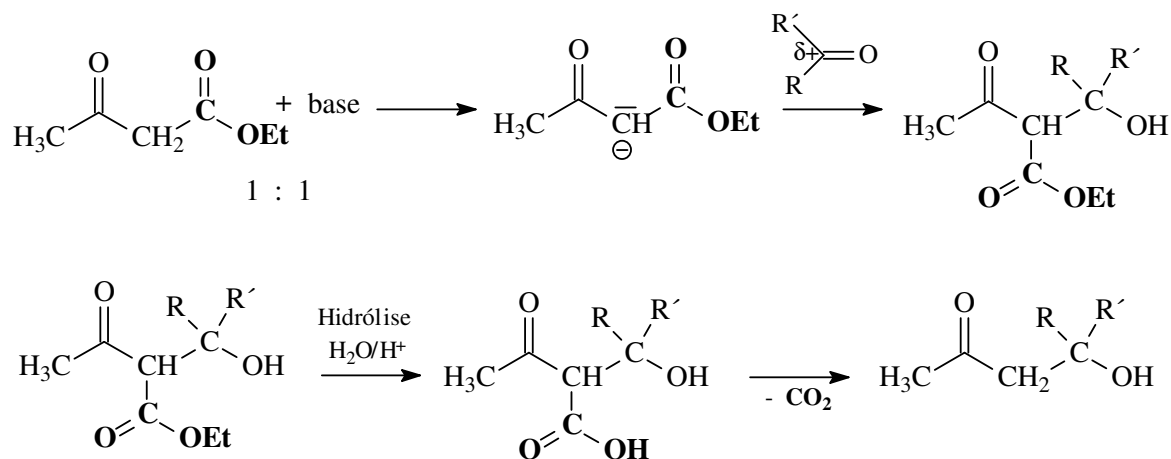
Por causa de reações consecutivas interessantes sejam apresentadas as três sínteses a seguir; elas se encaixam perfeitamente nesta classe de ativação, enquanto o eletrófilo (essa denominação é mais coerente do que "componente carbonílico", neste caso) é de natureza diferenciada.

### Éster - um grupo retirador de elétrons especial

Entre todos os grupos retiradores de elétrons (EWG) um significado especial pode ser atribuído ao grupo -COOR. O reagente metilênico contendo o grupo éster pode ser, nos casos mais simples, um  $\beta$ -cetoéster ou um diéster do ácido malônico. Após terminar a condensação com outro reagente carbonílico o produto é um novo éster que em seguida pode ser hidrolisado. Resulta então o grupo ácido carboxílico que sofre facilmente degradação: basta aquecer a cerca de 120°C e o composto perde CO<sub>2</sub>. Esta descarboxilação (apresentada mais detalhadamente na p. 497; não confundir com descarboxilação da p. 473) pode ser vista como pirólise ou eliminação *cis* (p. 140). Do ponto de vista preparativo o agrupamento éster, no esquema a seguir em negrito, somente tem o papel de ativador. Isto é o oposto de um grupo protetor. Podemos observar que o grupo éster somente serve para

<sup>101</sup> G. Jones, Org.Reactions **15** (1967) 204.

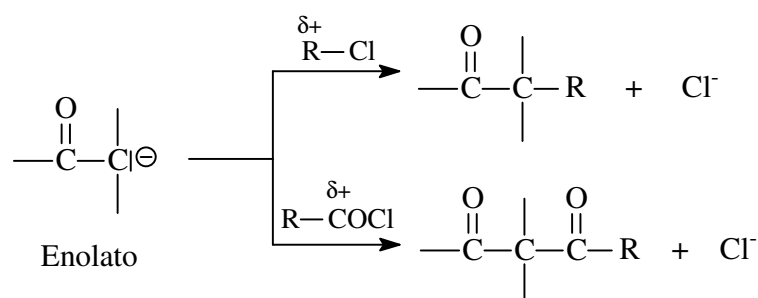
definir quem age como componente metilênico, mas não faz parte do produto final. Isto é uma importante estratégia dentre as condensações mistas.



Note-se que o ácido carboxílico livre geralmente não pode ser usado no sentido de ativador (exceção ver p. 497), já que o catalisador básico aplicado na primeira etapa o desprotona imediatamente. Desta forma o catalisador se perde e o grupo carboxilato formado não tem mais o poder de retirador de elétrons.

### Reações típicas dos compostos com grupo metileno duplamente ativado

Especialmente a alquilação e a acilação da posição  $\alpha$  em compostos carbonílicos (componente metilênico) são estratégias de suma importância, na confecção do esqueleto carbônico da molécula alvo. Por isso, estas reações sejam referidas em primeiro lugar.



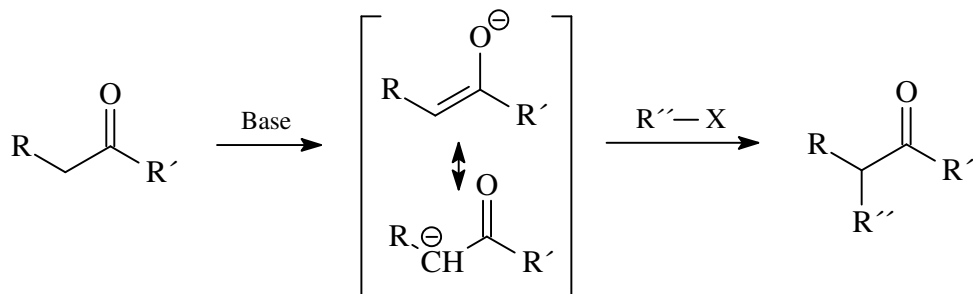
Ambas as reações, com haletos de alquila e haletos de acila, respectivamente, somente funcionam quando o enolato for preparado quantitativamente. Por isso são usados geralmente compostos com grupo metileno duplamente ativado. Se isso não for estabelecido temos que contar com uma série de produtos paralelos, conforme ilustrado a seguir.

#### 1. Alquilação em posição $\alpha$ ao grupo carbonila

O carbono em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila tem uma polarização natural negativa. Isto se deve à segunda fórmula de mesomeria do enolato, no esquema a seguir. Podemos então



pensar em uma reação nesta posição com um carbono positivado, por exemplo, um haleto de alquila.



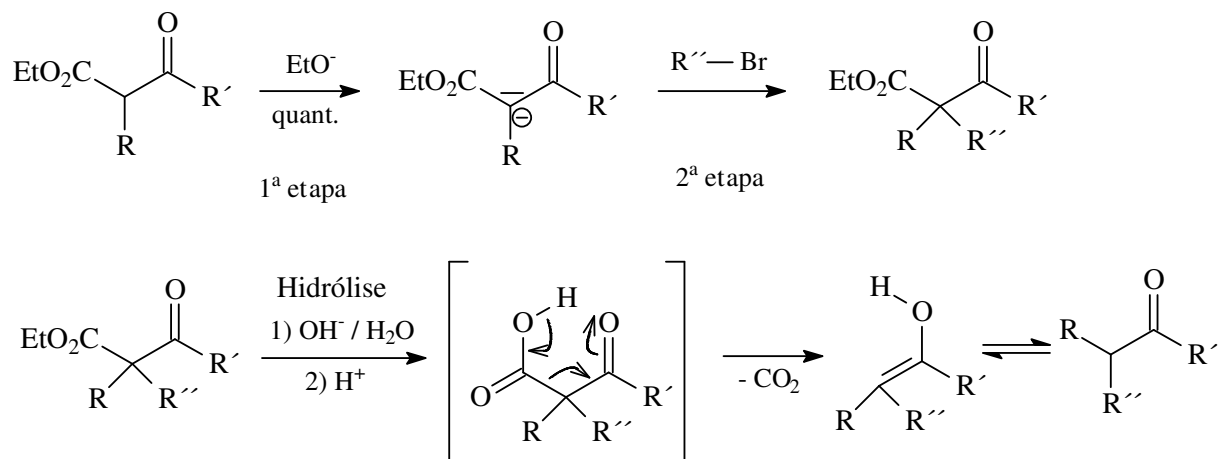
**não funciona!**

Pelos seguintes motivos esta síntese não funciona:

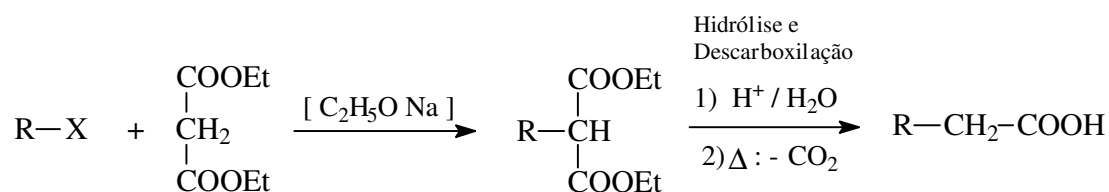
- 1) O enolato do substrato pode reagir com outra molécula igual, fornecendo o produto da autocondensação, em vez do desejado produto alquilado.
- 2) O equilíbrio da forma enólica (ou enolato) em compostos carbonílicos simples fica ao lado esquerdo (= ceto ou aldo) - além do mais a enolização é uma reação lenta. Portanto deve-se adicionar um catalisador - de preferência uma base. A nucleofilia desta base, porém, pode provocar a formação de produtos paralelos (por exemplo, éteres, ver síntese de *Williamson*, p. 130)
- 3) O produto desta reação pode se alquilado mais uma vez, sua reatividade é comparável à do substrato.
- 4) Cetonas geralmente dispõem de hidrogênios ácidos em ambos os lados do grupo carbonila. Em casos de cetonas assimétricas isto leva a uma mistura de produtos.

Uma solução razoável é a dupla ativação do substrato, na maioria dos casos práticos efetuada pelo grupo de éster, em posição  $\beta$ . Assim, a posição  $\alpha$  torna-se ácida o suficiente (exclusão do motivo No. 1, da lista negativa) para ser desprotonada rápida e facilmente, usando, por exemplo, alcóxidos. Assim, forma-se quantitativamente o enolato (exclusão do motivo No. 2). De maneira mais vantajosa e limpa o enolato se produz numa etapa preliminar; sobras de base podem ser removidas da mistura (exclusão do motivo No. 3), antes de acrescentar o haleto de alquila.

Atenção: uma reação análoga com haleto aromático, Ar-X, isto é, uma arilação do grupo metileno desprotonado, não funciona. Explicação: ver Questão 10, p. 527.



Da mesma maneira funciona a condensação com o éster do ácido malônico:



Maloato de dietil

Em uma primeira etapa o malonato deve ser desprotonado quantitativamente. Isto é muito fácil por causa da alta acidez do grupo metileno. Porém, excesso de base (neste caso o etóxido) devem ser evitados, para não provocar a perda de reagente por reações paralelas (síntese de éter segundo *Williamson*, ver p. 130).

A saponificação do éster pode ser feita em ambiente ácido ou básico. A descarboxilação do ácido carboxílico livre, porém, é mais viável em ambiente ácido. Forma-se um ácido carboxílico cuja redução com  $\text{LiAlH}_4$  e tratamento com  $\text{SOCl}_2$  fornece um haleto onde a cadeia carbônica foi aumentada por dois átomos de carbono, em comparação ao material de partida.

### Regiosseletividade do carbono nucleofílico

Essa consideração não tem restrição aos compostos metilênicos duplamente ativados, mas também vale para compostos com somente um grupo carbonila.

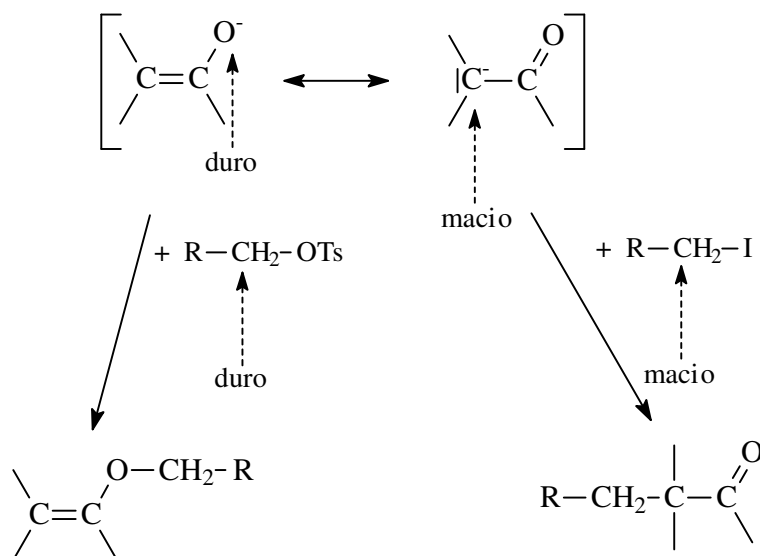
Na alquilação descrita acima temos que lidar com o fato de que o enolato é um ânion bidentado. Este caráter ambidente faz com que a condensação, entre o enolato e um composto com carbono eletrofílico, nem sempre forneça uma nova ligação C-C. Pode ocorrer uma reação no oxigênio, também. O conceito que explica as proporções com que se formam os produtos é mais uma vez a polarizabilidade dos reagentes, como já foi elucidado em outros compostos bidentados ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}\equiv\text{O}$ ,  $\text{DMSO}$ ; p. 40). Em solvente aprótico observa-se uma dureza diferenciada dos seguintes reagentes eletrofílicos  $\text{R}-\text{X}$  (em parênteses já indicada a porcentagem do produto O-alquilado a partir do propiofenolato, um

enolato bastante estabilizado; a alquilação foi feita em HMPT<sup>102</sup>, solvente polar aprótico, e se refere ao esquema a seguir):

R-I (15%) < R-Br (40%) < R-Cl (67%) < R-OTs (85%).

macio .....duro

Os haletos de alquila devem ter carbono primário ou no máximo secundário. A reação em si é uma S<sub>N</sub>2 (ver p. 14). Resumindo pode-se afirmar que na maioria dos casos não se observa a O-alquilação, mas sim, a condensação no carbono α.



O conceito macio-duro aplicado aqui corresponde plenamente à teoria dos orbitais de fronteira (ver p. 198 com notas de rodapé; nota de rodapé na p. 41). Centros duros reagem de preferência sob controle de carga, enquanto centros macios reagem sob controle dos orbitais.

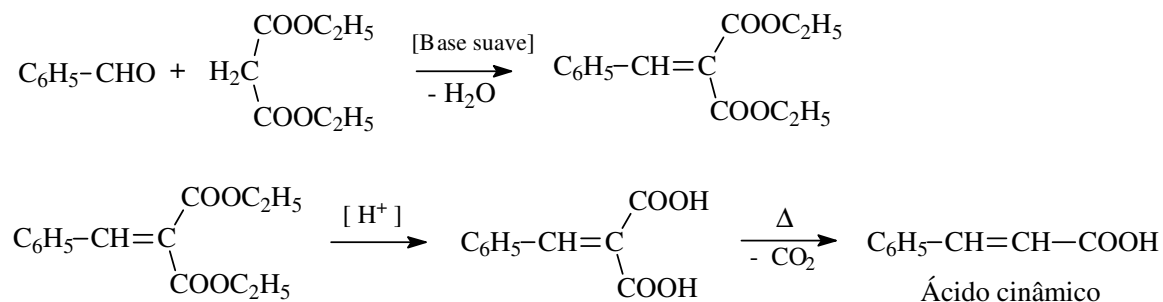
## 2. Condensação clássica de *Knoevenagel*

Esta condensação funciona com o éster do ácido malônico, o malonato de dietila. A reação requer uma catálise por ácidos ou bases fracos, para estabelecer condições mais suaves possível. Assim, estabelecem-se condições de controle cinético, isto é, a reação mais rápida entre as possíveis reações paralelas é favorecida. Neste caso a reação mais rápida é a enolização do malonato; reações tais como a autocondensação do componente carbonílico fica em segunda linha. Esta última possibilidade, o perigo da autocondensação, não se dá no exemplo a seguir, porque o aldeído aromático não tem H em posição α:

<sup>102</sup> Valores adaptados de *Organikum*, Organisch-chemisches Grundpraktikum, VEB Berlin 1988, p.182.

Esta obra é altamente recomendada porque acompanha o químico preparativo nas suas tarefas diárias, de laboratório. Existe na segunda edição, traduzida para o Português:

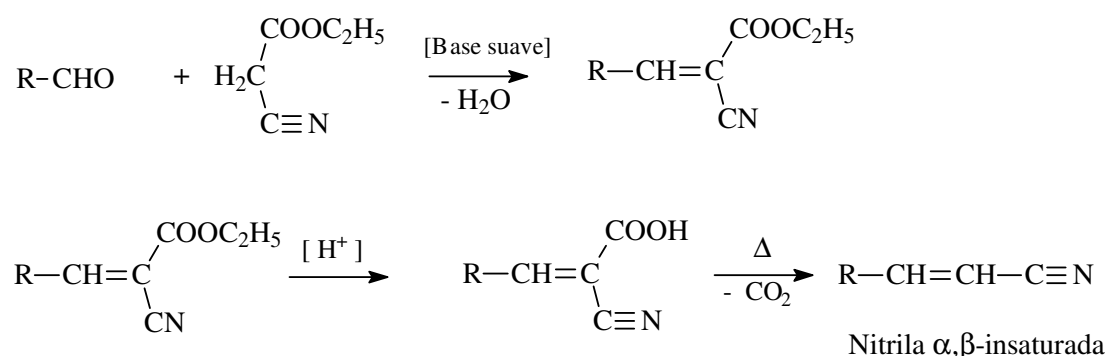
*H.G.O.Becker, W.Berger, G.Domschke*, Organikum - Química orgânica experimental, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa **1997**.



Neste exemplo pode-se verificar que ácidos 1,3-dicarboxílicos (e também  $\beta$ -cetoácidos) desprendem facilmente  $\text{CO}_2$ . A etapa da **descarboxilação**, descrita na p. 446 como "quebra de cetona", pode ser efetuada por temperaturas levemente elevadas. Seu significado para o planejamento de síntese, ver p. 493; outras descarboxilações (do éster acil-malônico, quebra cetônica de  $\beta$ -cetoéster,...) ver as pp. 487, 500, 455, 456, 456, 457, 507, 539, 446, 495, 498.

Para a condensação clássica de *Knoevenagel*, quando for planejada com descarboxilação logo a seguir, existe uma maneira elegante de dispensar a etapa da hidrólise, por sua vez essencial para desprender o  $\text{CO}_2$  a partir do éster. O fato de o catalisador da primeira etapa ser bastante suave e específico permite o emprego do ácido malônico livre, em vez do seu éster! Assim, esta síntese pode ser feita em uma só etapa ("one-pot-reaction"). Note-se que esse atalho somente é possível, devido à seleção de uma "base" especial, sendo catalisador da enolização do ácido malônico livre (lembre-se que, ao desprotonar o ácido carboxílico, o grupo  $-\text{COO}^-$  praticamente perde todas as suas qualidades como retirador de elétrons; então o composto metilênico deixa de ser "duplamente ativado").

De maneira análoga funciona a condensação entre acetilacetato de etila ou cianacetato de etila (em vez do éster malônico) e aldeídos. O cianacetato de etila é obtido através da reação de clorocetato de etila com cianeto de sódio.



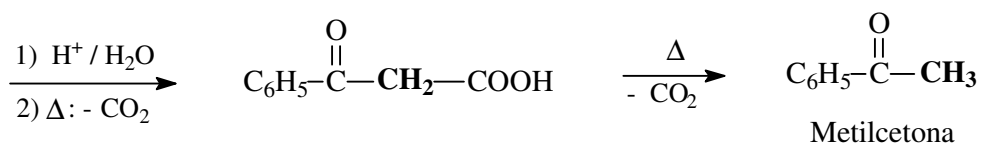
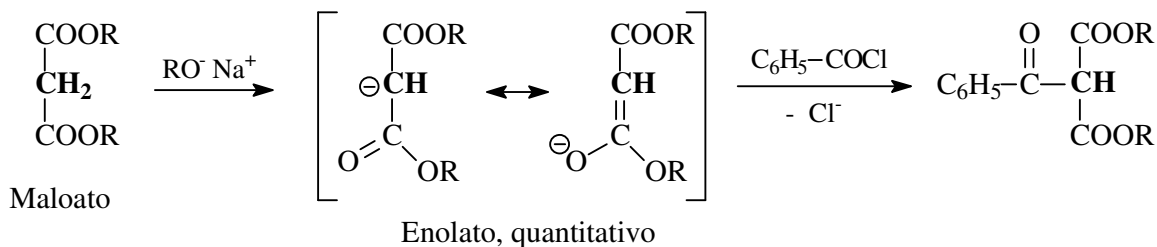
### 3. Acilação de compostos duplamente ativados

Exemplos para a alquilação de compostos com grupo metileno duplamente ativado já encontramos na p. 494 e na síntese de *Stetter* (p. 448). Essencial para um bom rendimento foi a desprotonação quantitativa do componente metilênico numa etapa prévia. Isto se

consegue, em caso de pseudo-ácidos duplamente ativados, com uma base de força média; no exemplo da síntese de *Stetter* foi usado etóxido para este fim. Caso o pseudo-ácido não for duplamente ativado, então a base deve ser consideravelmente mais forte (ver exemplo na p. 486).

Aqui seja referida a possibilidade de acilar o ânion do composto metilênico - em toda analogia à alquilação. O exemplo seja o diéster do ácido malônico, então claramente um pseudo-ácido duplamente ativado. A primeira etapa é mais uma vez a desprotonação completa do malonato que se consegue com um alcóxido. Em seguida acresce-se o cloreto de acila que condensa rápida e completamente.

Interessante no produto desta reação são os dois grupos de éster, ambas em posição  $\beta$  ao grupo de cetona. Isto significa, após a sua hidrólise para grupos ácidos carboxílicos, que ambas podem ser abandonadas em forma de  $\text{CO}_2$ . Ou seja, duas vezes pode ser efetuada a "quebra de cetona" (p. 446).



Do ponto de vista do cloreto de acila, a condensação do éster malônico levou a um alargamento por apenas um carbono (em negrito).

A tendência atual na síntese orgânica é a diminuição de etapas de baixo "rendimento atômico", onde for possível. O que significa isso? Dos reagentes que se empregam numa síntese devem permanecer, se for possível, todos os átomos no produto. Em termos de rendimento atômico esta síntese certamente é um péssimo exemplo: não só as duas partes alcoólicas  $\text{R-OH}$  se perdem, mas também e irreversivelmente, dois carbonos em forma de gás carbônico. Considerando também a problemática do efeito estufa, promovido pelo  $\text{CO}_2$ , esta síntese é pouco favorável e certamente ficará restrita à pequena escala.

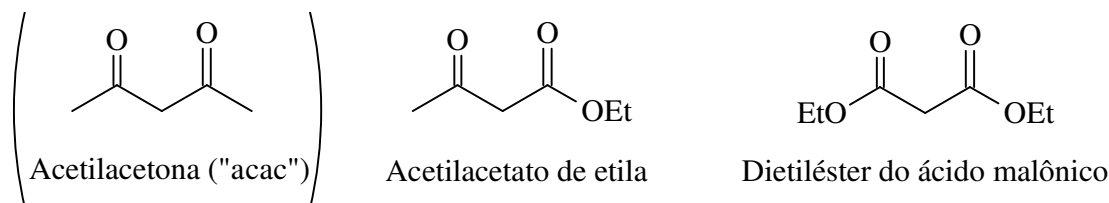
Todavia, o benefício estrutural desta síntese é evidente: acrescentou-se um grupo metila, sob redução do carbono carboxílico a um grupo carbonila. Isto é o resultado inverso da reação halofórmio, ver p. 409.

Como mostrado várias vezes, o carbânion do malonato é estabilizado por mesomeria. A forte participação da segunda fórmula de ressonância desta mesomeria tem também como consequência a acilação no oxigênio. Esta reação, muitas vezes indesejada, é especialmente pronunciada na presença de piridina.

A acilação de ésteres do ácido malônico representa uma alternativa preparativa, para a síntese de cetonas via reagente organo-cádmio (ver p. 424).

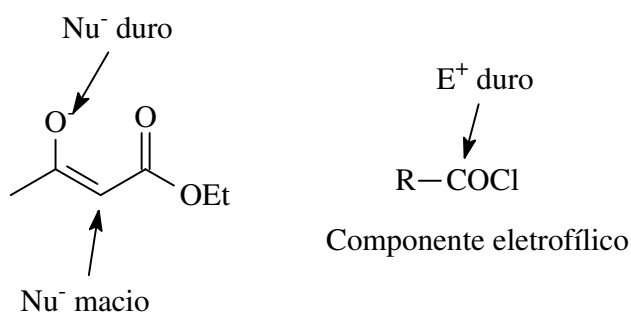
Por analogia, a acilação do acetoacetato de etila (e também da acetilacetona, conforme discutido a seguir) fornece a  $\beta$ -dicetona.

#### Acilação de compostos 1,3-dicarbonilados



Esta síntese é de alto valor preparativo porque leva a novos compostos 1,3-dicarbonilas que são assimétricos. Ocorre via condensação entre o éster malônico e um derivado ativado do ácido carboxílico, seguido por descarboxilação. A diferença entre essa e as condensações apresentadas acima é somente a natureza do aceitador (componente eletrofílico), onde o grupo retirador de elétrons tem um NOX mais alto.

O catalisador preferido é o hidróxido de magnésio,  $\text{Mg(OH)}_2$ , que confere a regioseletividade correta a esta condensação. Isto requer uma explicação mais detalhada. Ao desprotonar o éster malônico (ou a acetilacetona) o ânion não se afasta muito do cátion proveniente da base. Caso este cátion tiver valências para estabilizar o ânion em forma de um ligante quelato, um complexo entre o metal e dois oxigênios iria se formar, isto é, um complexo entre um ácido duro e duas bases duras. O ânion, por sua vez, não só tem centros básicos duros, mas também um centro mole: o carbono negativado do enolato. Este, por ficar não-complexado, pode ser acessado pelo componente carbonílico nesta condensação. O cloreto de ácido, componente carbonílico, é acrescentado aos poucos através do funil de adição.



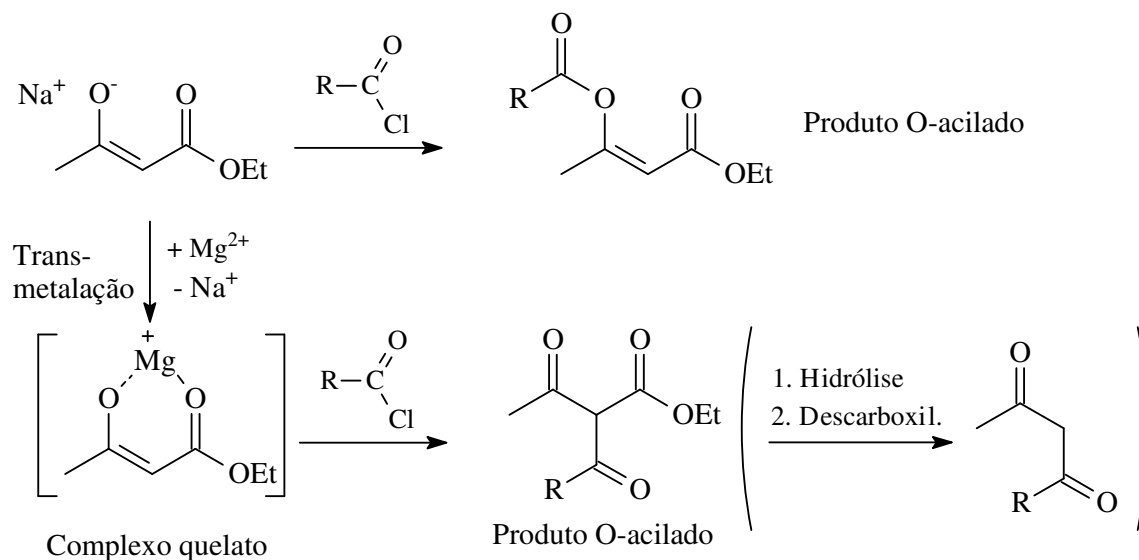
Componente eletrofílico

Componente metilênico

Em caso de o catalisador ser NaOH ou KOH, mas também  $\text{Ba(OH)}_2$ , o contra-íon é  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ou  $\text{Ba}^{2+}$  e a complexação do enolato fica ausente; daí o cloreto do ácido se liga preferencialmente ao oxigênio negativado, com a consequência que a condensação intencionada falhou. Por outro lado, o  $\text{Mg}^{2+}$  complexa e bloqueia os oxigênios que

representam as bases duras. O componente carbonílico somente pode se ligar ao carbono negativado – bem no sentido das condensações discutidas neste capítulo.

A diferença em regioseletividade seja ilustrado no exemplo do acetilacetato de etila:



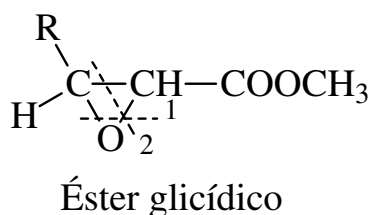
Caso o composto duplamente ativado seja acetilacetona, a etapa da descarboxilação é naturalmente impedida (ver questão **13**, na p. 523).

### Síntese do éster glicídico, segundo Darzens

Esta síntese certamente é uma reação extraordinária, porém encaixa neste capítulo porque o material de partida representa um composto com grupo metileno duplamente ativado que pode ser desprotonado com facilidade.

Como já apresentado na p. 215, os epóxidos em geral são muito valiosos na síntese orgânica, uma vez que são bastante reativos (reagem principalmente com nucleófilos; fazem polimerizações) e também devido a sua estrutura 1,2-bifuncional. Por exemplo, a substância bioativa etanolamina,  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , cuja estrutura tem um álcool e uma amina em posição 2, pode ser feita a partir de óxido de etileno. Portanto, os epóxidos são considerados, junto com os ácidos  $\alpha$ -halogenados, como mais importantes síntons 1,2-bifuncionais (ver nota de rodapé na p. 374).

Pelos mesmos motivos, um epóxido que tem um grupo de éster em posição  $\alpha$ , isto é, um éster glicídico, é um composto intermediário importante:



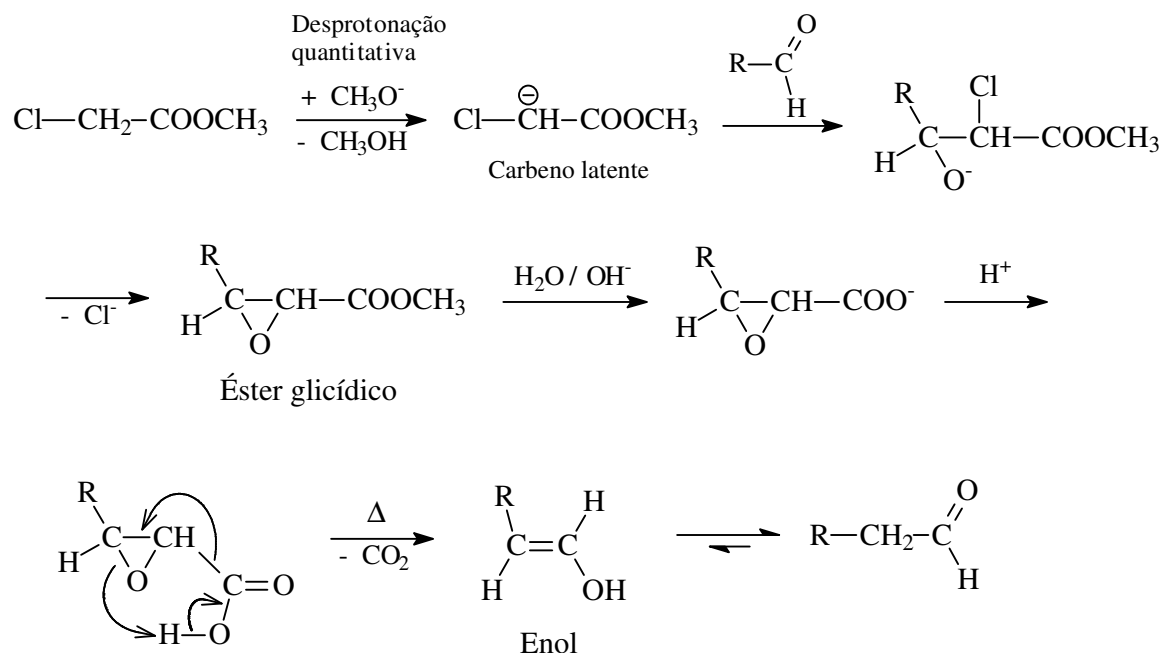
Há duas possibilidades:

1. Quebrando as duas ligações C-O do epóxido revela o acesso pelo éster  $\alpha,\beta$ -insaturado + oxigênio. Como será discutido mais detalhadamente no cap. 6.6.1, essa dupla-ligação C=C (= sistema *Michael*) reage de preferência com nucleófilos, portanto o oxigênio é providenciado pela mistura  $\text{H}_2\text{O}_2$  + base  $\rightarrow \text{HOO}^-$  (enquanto as epoxidações que foram apresentadas na p. 215 funcionam com oxigênio eletrofílico).

2. Quebrando uma ligação C-O e uma C-C do epóxido revela um composto carbonílico mais um carbeno em posição  $\alpha$  do éster. Mesmo se a reação não percorre o estado de carbeno livre, a reação representa uma inserção na ligação C=O (compare as pp. 151, 211 e 786), em um carbeno latente. Esta síntese é conhecida como reação de *Darzens* e funciona com

**Éster  $\alpha$ -clorado + alcóxido (= base) + aldeído .**

Segundo as regras de *Baldwin* (p. 459) essa ciclização é favorável (3-*exo-tet*):



Uma das possíveis reações consecutivas do éster glicídico já foi incluído no esquema acima: a saponificação seguida pela descarboxilação ("quebra de cetona", ver p. 446). O resultado desta síntese é um enol que tautomeriza para o aldeído. Neste reconhecemos a prolongação da cadeia carbônica, em comparação ao aldeído de partida, por um grupo metileno.

Observação: as reatividades discutidas nesta síntese têm certa semelhança com as discutidas na p. 211.



## 2.6 O sistema Michael

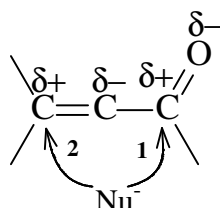
Denomina-se sistema *Michael* quando uma dupla-ligação C=C está em conjugação com uma ligação múltipla C=X ou C≡X altamente polarizada (isto é, um grupo carbonila, carboxila ou nitrila).

### Reatividade:

Dentro dos compostos carbonílicos, os  $\alpha,\beta$ -insaturados (unidade estrutural C=C-C=O) têm um papel especial. Trata-se de um sistema de duplas ligações conjugadas, então devem ser consideradas as particularidades do efeito **M** (ver p. 307) que se propaga através dos elétrons  $\pi$  deste sistema. A distribuição das polarizações neste sistema é  $\delta^+ \delta^- \delta^+ \delta^- \dots$ , é um exemplo do princípio vinílico, segundo o qual certa polarização (ou reatividade) se propaga de maneira ondular ao longo de grupos vinilas (= duplas ligações conjugadas), ver gráfico na p. 307.

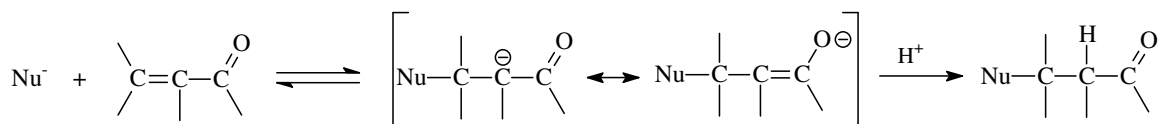
Uma molécula com a estrutura C=C-C=O e as devidas polarizações são dadas no seguinte esquema, já incluindo sua reatividade frente nucleófilos. Em princípio, o nucleófilo tem duas possibilidades de atacar, onde

- o caminho **1** é referido como sentido "normal", "direto", ou "adição nucleofílica 1,2";
- o caminho **2** representa o sentido "*Michael*", "conjugado", "vinílico" ou "adição nucleofílica 1,4".



Deste quadro concluímos que existe mais um carbono positivado, além do carbono do grupo carbonila: o carbono em posição  $\beta$ . No primeiro olhar essa polarização parece estranha, já que o carbono  $\beta$  faz parte de uma dupla ligação da qual nós esperamos uma densidade eletrônica elevada (ver item 2.1) <sup>103</sup>. Mas sua reatividade frente nucleófilos é tão pronunciada que nos temos que liberar-nos da impressão que qualquer dupla-ligação C=C seja rica em elétrons. Realmente, o nucleófilo consegue adicionar-se neste carbono com bastante facilidade.

A carga negativa que se forma intermediariamente em posição  $\alpha$  pode ser deslocalizada por mesomeria, conforme indicado a seguir:



<sup>103</sup> Por esta razão nos não podemos representar o orbital  $\pi$  desta molécula por duas "bananas", uma em cima e outra em baixo do plano atômico, de acordo com a imagem clássica para olefinas com dupla-ligação C=C isolada.

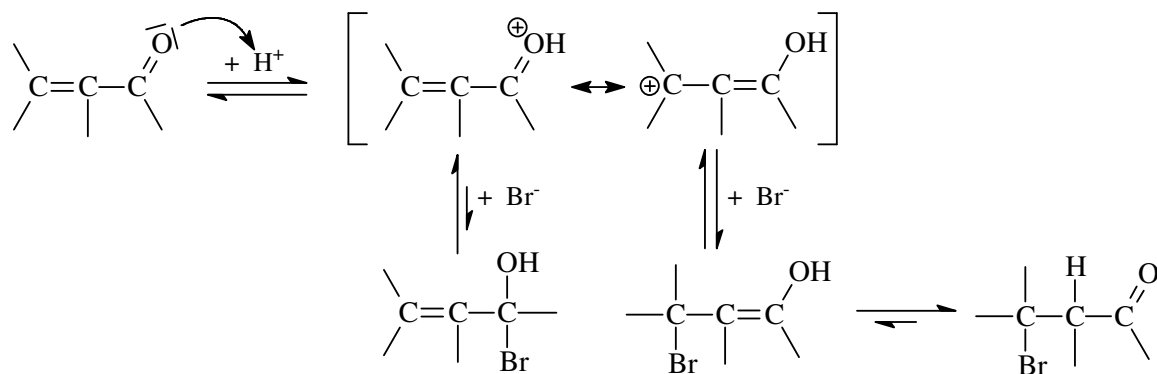
Os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados que reagem neste sentido se chamam **sistemas Michael** e a reação é a adição de *Michael* (1887)<sup>104</sup>.

### 2.6.1 Adições nucleofílicas no sistema *Michael*

O caso especial da adição de alilsilanos e vinilsilanos será apresentado no capítulo dos organossilanos (ver p. 727).

#### Adição de HBr

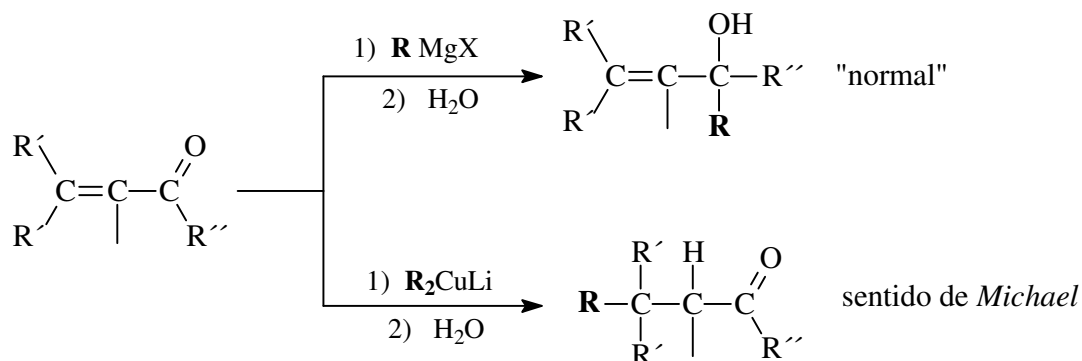
O próprio reagente, HBr, indica que esta reação ocorre sob catálise ácida. Pode-se afirmar então que a adição *Michael* não só acontece em ambiente básico (que é o caso geral), mas também é possível em meio ácido.



A primeira etapa é a adição reversível de  $H^+$  no oxigênio do grupo carbonila. Resulta um cátion que pode ser atacado pelo brometo nas duas posições indicadas (ver também questão 16 do cap. 5). Cada uma das adições de HBr é de caráter reversível. Porém, a entrada do brometo em posição  $\beta$  é favorecida porque existe um equilíbrio subsequente que fica deslocado para o lado direito. Assim, a adição do brometo em posição  $\beta$  é o produto principal da reação. Em resumo, a função carbonila tem apenas o papel de orientador, mas não participa da reação.

#### Reação com reagente de Grignard

<sup>104</sup> Arthur Michael era americano, portanto pronuncie “Maicl”.



Esta reação mostra claramente duas características dos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados:

1. A adição “normal” e a adição de *Michael* são concorrentes, muitas vezes têm-se reatividades comparáveis.
2. O carbono positivado em posição  $\beta$  representa um centro “macio” enquanto o carbono do grupo carbonila é um centro eletrofílico mais “duro” (para a definição de duro e macio segundo *Pearson*, recorra às pp. 37 e 661).

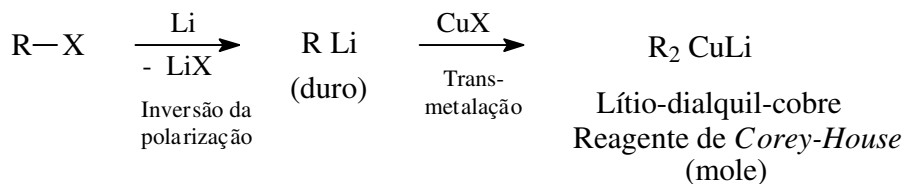
Com a escolha certa da parte metálica do reagente de *Grignard* é possível direcionar o produto de prevalência: a reação de *Michael* requer um reagente organometálico macio porque o carbono  $\beta$  é um centro macio<sup>105</sup>.

O reagente de *Grignard* com magnésio é um reagente duro, igual ao composto R-Li, então ataca preferencialmente o carbono do grupo carbonila (duro). Existe uma técnica incrivelmente simples de converter o caráter duro do organometálico em um nucleófilo macio: basta a presença de sais de Cu(I), sem necessidade de produzir e isolar o composto organometálico misto. O carbânion se desenvolve *in situ* para um centro básico macio.

Por isso se obtém bons resultados da adição de *Michael* com reagente organo-cuproso, também chamado reagente de *Corey-House* (ver cap. 10.1.2). Sua preparação é fácil e de alto rendimento, pela transmetalacão descrita a seguir (ver também p. 668). Atualmente, em muitas reações clássicas o reagente organo-magnésio é repostado por este reagente organo-cuproso:

105 Em um conceito mais moderno dos orbitais de fronteira o HOMO foi substituído pelo FERMO (Frontier Effective-for Reaction Molecular Orbital), com a vantagem de descrever a forma, direção e tamanho dos HOMOs, em cada um dos centros nucleofílicos, em ânions bidentados. O enolato, sem dúvida, é um ânion bidentado que tem dois sítios reativos - o oxigênio e o carbono em posição  $\beta$ . É claro que o conceito de HOMO (inventado por *Fukui*, ver também p. **Erro! Indicador não definido.**) não é adequado para diferenciar entre as reatividades diferenciadas dentro da mesma molécula, visto que somente existe um único HOMO a cada molécula. Ao invés deste, podem-se criar tantos FERMOs que precisam, para explicar as diferentes reatividades dos sítios, predizer ângulos de novas ligações (sejam covalentes ou coordenativas, quer dizer, complexos metálicos) e até distâncias de novas ligações que resultam da reação, neste caso, entre o composto carbonílico e o reagente organometálico.

Artigo original: *R.R.Silva, J.M.Santos, T.C.Ramalho, J.D.Figueroa*, Concerning the FERMO concept and Pearson's HSAB principle, *J.Braz.Chem.Soc.* **17** (2006) 223-6.



Um outro exemplo reacional, onde a polarizabilidade de nucleófilo e eletrófilo determina a regioseletividade, é apresentado na p. 499.

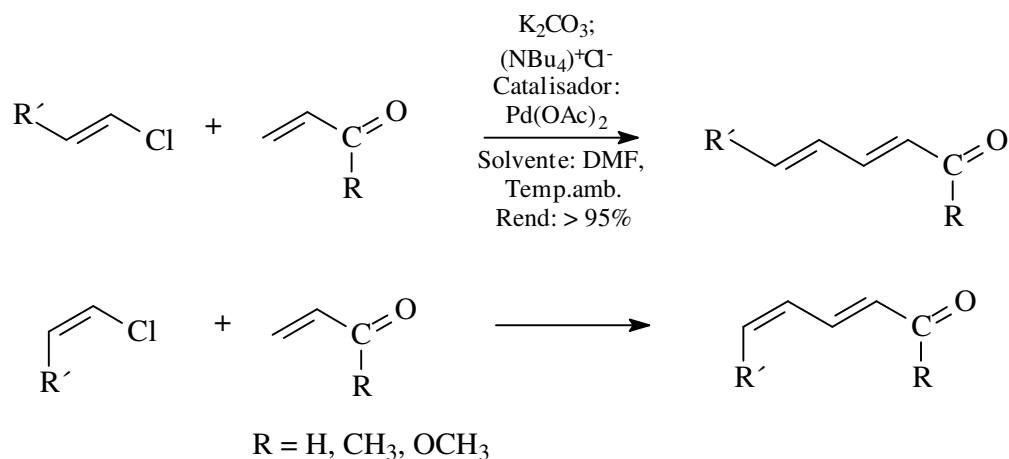
A regioseletividade depende então das naturezas de ambos os participantes, do substrato com estrutura  $\text{C}=\text{C}=\text{O}$  e do atacante organometálico. Além disso, existem critérios para a reatividade que somente são relacionados à estrutura do composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. O produto típico para compostos carbonílicos simples (caminho 1, no esquema acima) se obtém preferencialmente quando o grupo  $\text{R}'$  é muito volumoso e  $\text{R}''$  é um hidrogênio (= aldeído). O produto 2 é o principal quando  $\text{R}' = \text{H}$  e  $\text{R}'' = \text{alquila}$ , alcóxido (isto é, cetona ou éster).

#### Arlação e vinilação de alquenos usando catalisadores de paládio

O desenvolvimento recente das reações sob catálise de paládio de baixo número de oxidação levou a uma ampliação considerável da família das reações do tipo *Heck* (ver cap. 4.3.7), por sua vez conhecida desde os anos 70 do século passado. *Jeffery*<sup>106</sup> descreve não só a arlação de olefinas, mas também a sua vinilação, usando catalisadores complexos de paládio. O substrato, no caso um aromático ou composto vinila contendo cloro, bromo ou iodo, é submetido a um tratamento prévio com  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Esse tem por consequência uma inversão da reatividade no respectivo carbono insaturado que tornou-se por esta medida nucleofílico. Na segunda etapa este nucleófilo ataca uma dupla-ligação  $\text{C}=\text{C}$  polarizada de um sistema *Michael*. A reação foi testada com sucesso com acrilato de metila, metilvinilcetona e acroleína. O mais interessante é o fato que a estereoquímica nas duplas-ligações de ambos os substratos, vinílico e carbonílico, se mantêm no produto que se forma com bons rendimentos e isento de isomerização *cis-trans*. Do ponto de vista do aromático/vinílico, o halogênio foi substituído pelo sistema *Michael*. Do ponto de vista do composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, a prolongação da cadeia carbônica por um sinton insaturado é uma ampliação bem vinda à condensação de *Michael* descrita a seguir e também à alquilação com o sistema *Michael* (p. 511).

Anote que o cloreto de tetrabutilamônio tem duas funções: é catalisador de transferência das fases (ver p. 28), aqui entre uma fase sólida e uma líquida; também é complexante do  $\text{Pd}(\text{II})$  e ajuda manter o catalisador em solução e ativo. No capítulo sobre a catálise de *Ziegler* (p. 165) um reagente deste foi chamado de co-catalisador.

<sup>106</sup> T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 2667.

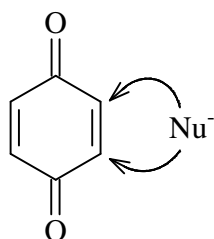


Quando falamos em "compostos vinílicos", automaticamente pensamos em polimerizações (ver p. 158). E realmente, temos que contar com produtos paralelos oligoméricos, especialmente quando operar com excesso em reagente vinílico. Note que a polarização do reagente *Michael*, se propaga através do efeito mesomérico (= efeito **M**; representação na Figura 28, p. 307) aos novos carbonos do produto, quase sem sofrer enfraquecimento. Sendo assim, o próprio produto torna-se um concorrente, em receber uma nova unidade vinílica.

#### Adição de *Michael* com outros nucleófilos

Também outros nucleófilos, tais como NaCN ou HCN<sup>107</sup>, anilina e mercaptanos, aminas secundárias, reagentes organometálicos de caráter mole (por exemplo, RZnI<sup>108</sup>) - todos se adicionam no carbono em posição 4. A explicação é novamente o caráter macio destes reagentes que preferem reagir com o centro macio do substrato carbonílico insaturado.

As quinonas podem ser vistas, de certa maneira, como sistemas *Michael* duplamente ativados. Assim, as adições de nucleófilos devem ser especialmente fáceis.



Com a alilação de *Hosomi-Sakurai* (p. 736) será apresentado o acoplamento com um nucleófilo organossilício.

<sup>107</sup> Hidrocianamento de compostos carbonilados insaturados, ver J.A. McRae, R.A.B. Bannard, Org.Synth. Coll. Vol. **IV** (1963) 393. Na reação de Nagata usa-se cianeto de dietilalumínio como fonte do CN nucleofílico: W. Nagata, M. Yoshioka, Org.React. **25** (1977) 255.

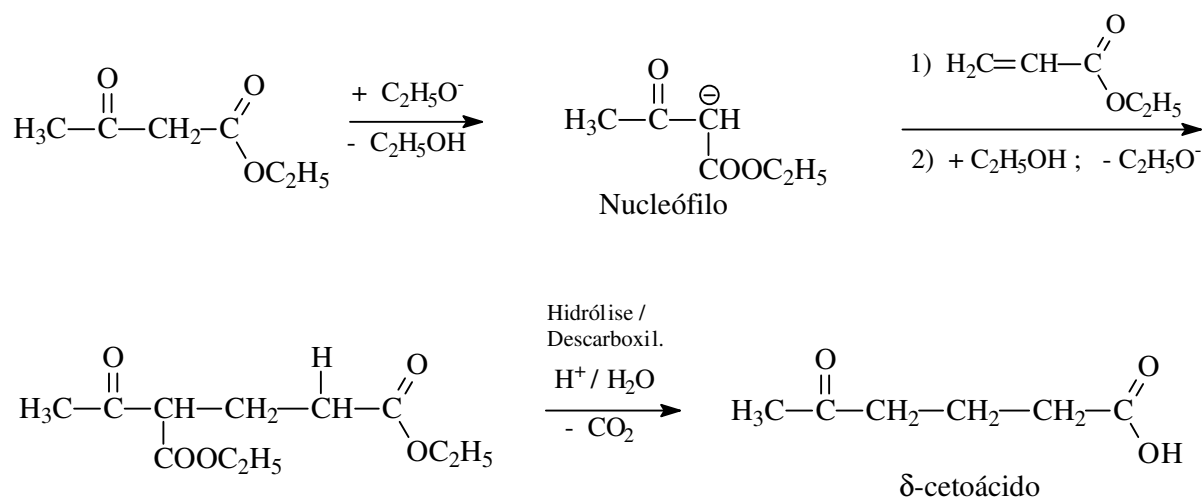
<sup>108</sup> A.L. de Souza, I.S. Resck, J.Braz.Chem.Soc. **13** (2002) 233.

## 2.6.2 Condensação de *Michael*

Sob condensação de *Michael* se entende a adição de um componente metilênico nucleofílico, na posição  $\beta$  de um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Em outras palavras: condensação de *Michael* é um acoplamento C-C onde o aceitador é um sistema *Michael*. Note que os aceitadores de *Michael* geralmente são citotóxicos e carcinogênicos, já que eles se adicionam prontamente no DNA. Uma alquilação deste tipo acarreta, como sabemos hoje, mutações graves.

Em geral, é vantajoso estabilizar o nucleófilo em forma do enol ou enolato para que tenha o suficiente tempo para reagir com o sistema conjugado. Neste sentido oferecem-se os enóis estabilizados como enamina, enoléter ou sililenoléter (p. 479); igualmente adequados são compostos 1,3-dicarbonilados, apresentados como duplamente ativados (p. 489).

A reação do enolato com o composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado do esquema a seguir fornece um  $\delta$ -cetoácido. Este exemplo inclui de uma vez, a descarboxilação do produto primário (p. 446), sendo a sequência reacional mais comumente aplicada.

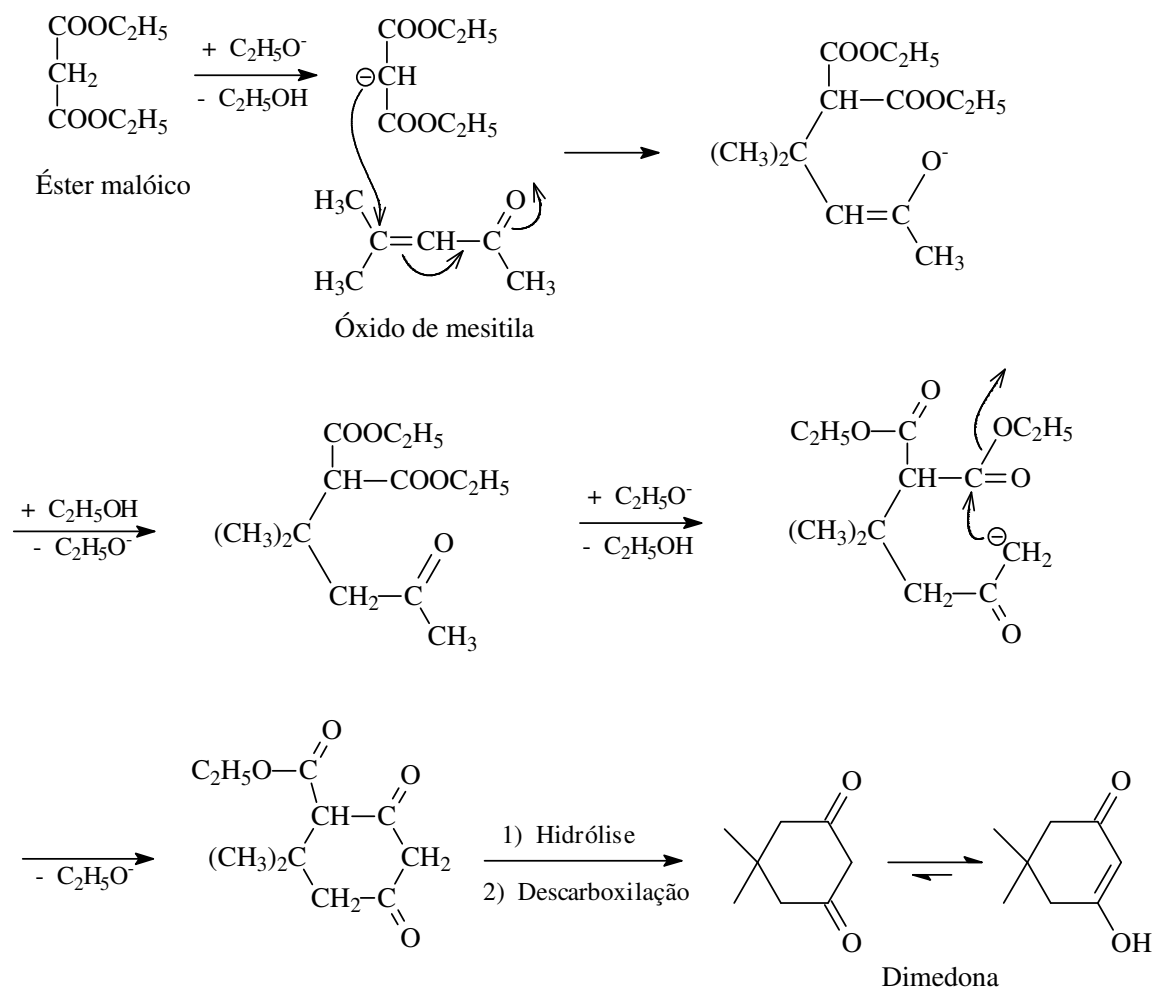


O rendimento desta síntese muitas vezes pode ser duplicado quando se adiciona  $\text{NH}_3$  ou aminas primárias como catalisadores. Elas têm duas funções:

1. Sua propriedade como base (fraca) é suficiente para desprotonar em partes o componente com grupo metileno, já que este pseudo-ácido é duplamente ativado (ver valores  $\text{pK}_a$ , na Tabela 27, p. 489).
2. Elas reagem em uma etapa preliminar com o composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, formando uma imina (ver p. 395). Desta forma, sua qualidade como componente carbonílico fica drasticamente reduzida. (compare o dito sobre aminas desativadoras, na p. 479)

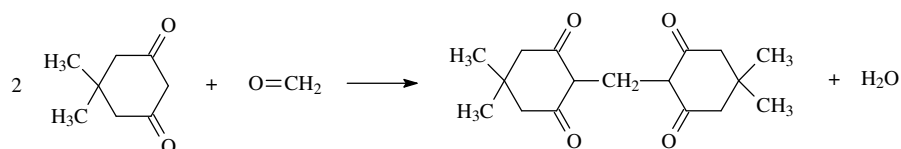
Mais um exemplo de condensação do tipo *Michael*:

### A síntese de dimedona



O produto, dimedona<sup>109</sup>, se precipita em forma de cristais amarelos. É um derivado da di-hidro-resorcina; devido à estabilização por conjugação das duplas-ligações, o último equilíbrio desta síntese é largamente deslocado para o lado do enol.

<sup>109</sup> Dimedona tem certa importância como complexante e catalisador na formação de complexos com metais de transição e tem diversas aplicações na coulometria, cristalografia, luminescência e análise espectrofotométrica. Sua aplicação mais conhecida é na determinação gravimétrica do formaldeído, pela facilidade da seguinte reação:



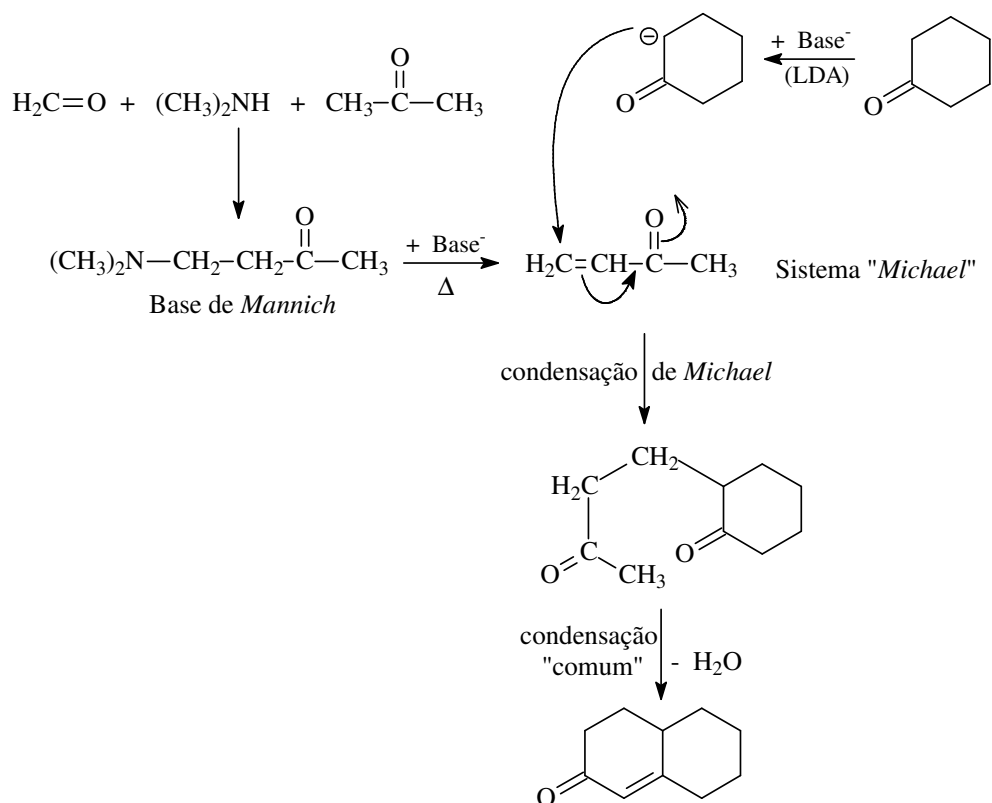
Não só a sua predileção para o formaldeído, mas também para os demais aldeídos, abre caminho para um método químico de distinguir e separar aldeídos e cetonas. A partir de uma mistura, a dimedona reage apenas com o aldeído formando

Anelação de Robinson

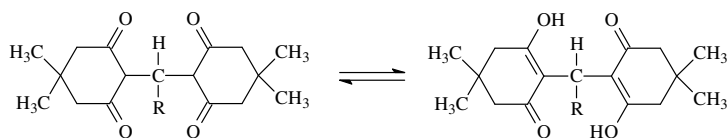
A anelação de *Robinson* é considerada sendo uma das técnicas mais importantes para produzir anéis de 6 membros. O princípio do seu funcionamento é a condensação carbonílica.

Essa reação é, ao mesmo tempo, exemplo para ciclização (ver p. 453), condensação de *Mannich* e adição de *Michael*. Resulta uma ciclohexenona que pode fazer parte em um sistema maior de anéis “condensados”. No exemplo a seguir isto é claramente mostrado, pelo uso de uma cetona cíclica como substrato.

A partir da acetona, do formaldeído e da dimetilamina pode-se preparar a seguinte base de *Mannich*:



Com apoio de uma base forte não-nucleofílica, por exemplo *t*-butóxido ou LDA, pode ser liberado um sistema *Michael* no qual o enolato da ciclohexanona pode efetuar um ataque nucleofílico. Na última etapa se fecha o novo anel de 6 membros. Isto é mais uma condensação comum que ocorre sob catálise básica (p. 440), seguida pela eliminação  $\beta$  de



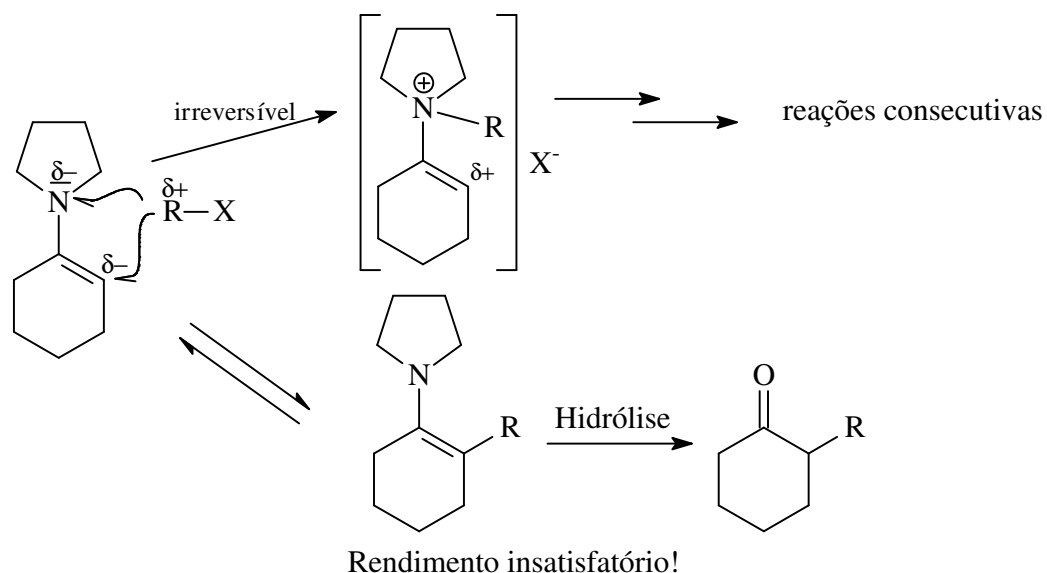
A alta seletividade se deve ao impedimento estérico que é maior, no caso da cetona.



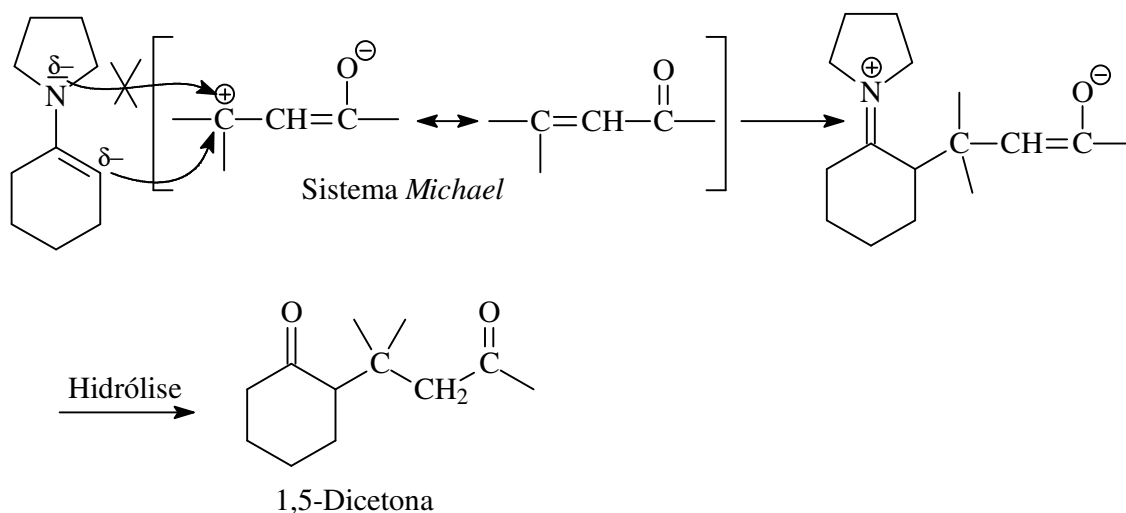
água. Este tipo de criação de anéis condensados é de suma importância na síntese de esteróides e hormônios.

### Condensação de *Michael* via enamina

Uma alquilação de compostos carbonílicos (a partir da sua enamina, ver p. 480) infelizmente fornece muito produto N-alquilado, em vez da esperada formação de nova ligação C-C. Como pode ser visto no esquema abaixo, o produto principal é um sal quaternário de alquil-vinil-amônio. Neste sal podemos constatar que a polarização da dupla ligação se inverteu, em comparação à da enamina de partida. Isso abre caminho para uma série de reações consecutivas. Como a N-alquilação não pode ser revertida, a enamina não é a forma adequada para efetuar alquilações em posição  $\beta$  do composto carbonílico (neste exemplo: na ciclohexanona):



Por outro lado, as enaminas reagem prontamente com sistemas *Michael*, levando a uma nova ligação C-C.

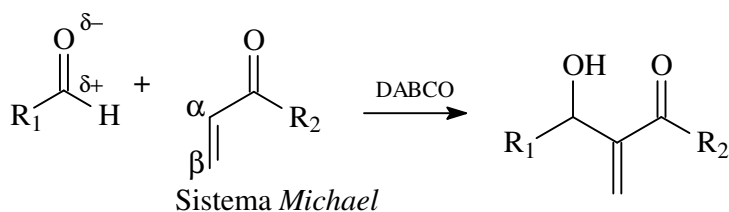


A explicação para a seletividade observada pode ser dada em termos do conceito de *Pearson*: A adição no sentido de *Michael* requer um nucleófilo macio. Dentro da enamina o  $\beta$ -C carbanóide é mais macio do que o nitrogênio.

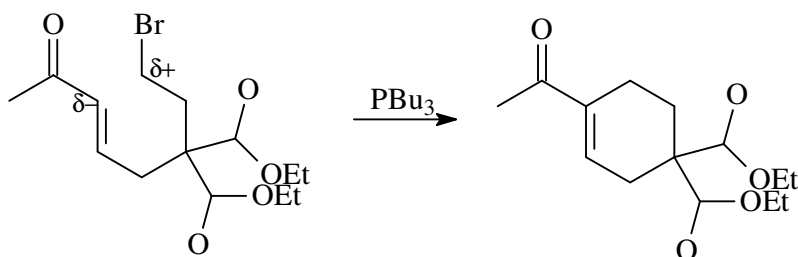
#### Reação de *Baylis-Hillman*

Nem sempre um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (= sistema *Michael*) reage no sentido, apresentado nestas últimas páginas, ou seja, ataque nucleofílico ao carbono  $\beta$ . A reação apresentada a seguir mostra que também existe a possibilidade de reação eletrofílica, no carbono  $\alpha$ .

A reação de *Baylis-Hillman* é uma condensação entre um aldeído e um composto  $\alpha,\beta$ -insaturado com grupo retirador de elétrons (= sistema *Michael*; no exemplo a seguir uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada). O catalisador de preferência é a base, DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano); no produto se nota a unidade estrutural de álcool alílico. Aprovaram-se também como catalisadores as fosfinas,  $\text{P}(\text{OR})_3$ , e outras amina nucleofílicas, tal como DMPA ou DBU. Até a presença de solventes próticos, tais como metanol, trietanolamina ou água, têm um efeito catálítico à reação de *Baylis-Hillman*.



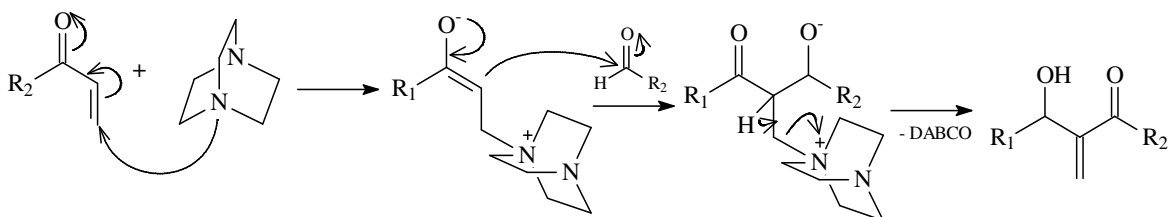
Em casos favoráveis podem ser usados até haletos de alquila como aceitador; nestes casos aminas não servem como catalisadores, mas devem ser substituídas pelas fosfinas que não reagem diretamente com o haleto de alquila <sup>110</sup>.



Além destas, é conhecida como reação *aza-Baylis-Hillman*, onde o eletrófilo é o carbono  $\text{sp}^2$  de uma imina <sup>111</sup>.

#### Mecanismo simplificado <sup>112</sup>:

A adição do DABCO no composto  $\alpha,\beta$ -insaturado leva a um intermediário carregado do tipo betaina (definição ver nota de rodapé 414, p. 688). Este se adiciona ao aldeído eletrofílico o que leva ao 1,3-cetoálcool. A expulsão do DABCO, finalmente, fornece o álcool alílico.



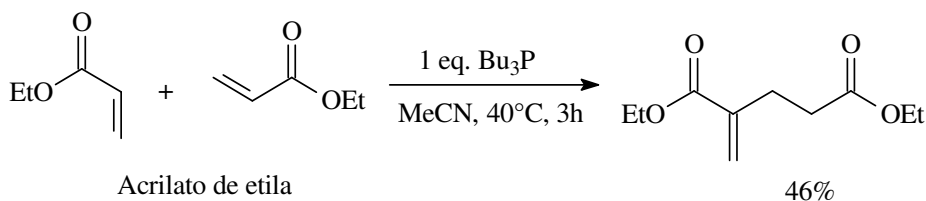
Muito semelhante a esta síntese é a mais antiga reação de *Rauhut-Currier* (1963). O catalisador, por exemplo, é o mesmo. A sua aplicação, por outro lado, tem muitas restrições por ser pouco regioselectiva. Portanto, é acompanhada por uma série de reações paralelas quando usada em condensações cruzadas. Porém, dois casos especiais sejam apresentados onde o rendimento foi satisfatório: uma dimerização e uma condensação intramolecular.

<sup>110</sup> M.E. Krafft, K.A. Seibert, T.F.N. Haxell, C. Hirosawa, Unprecedented reactivity in the Morita-Baylis-Hillman reaction; intramolecular alkylation of enones using saturated alkyl halides. Chem. Commun. **46** (2005) 5772.

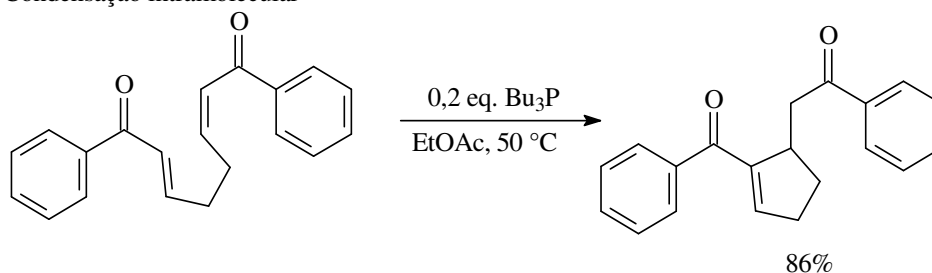
<sup>111</sup> V.D.B. Bonifacio, Enantioselective aza-Baylis Hillman reaction. Org. Chem. Highlights 2006 (acessível por: <http://www.organic-chemistry.org/highlights/2006/30januaryA.shtm>)

<sup>112</sup> F. Coelho, W.P. Almeida, Reação de Baylis Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para a síntese orgânica, Quim. Nova **23** (2000) 98.

## 1) Dimerização



## 2) Condensação intramolecular



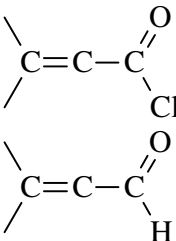
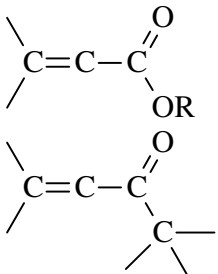
Note que este tipo de catálise é um novo campo da química dos organofosforados (compare p. 701).

### 2.6.3 Resumo: regioseletividade na adição em compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados

Bem mais importante do que a reação no carbono  $\alpha$ , conforme descrito logo acima, é a adição de nucleófilos ao carbono  $\beta$ , em sistemas conjugados  $C=C-C=O$ . Nas páginas 503 a 511, essa adição foi denominada de "Adição de *Michael*", ou "adição 1,4". Também foi mencionada nesta discussão a concorrência em forma da "adição 1,2" que, na maioria dos propósitos preparativos, leva a um produto paralelo indesejado.

Como estes caminhos são concorrentes inseparáveis, a seguinte tabela resume os fatores que direcionam a adição do nucleófilo, para o sentido 1,2 e 1,4, respectivamente.

Tabela 12. Fatores que direcionam a adição de nucleófilos em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

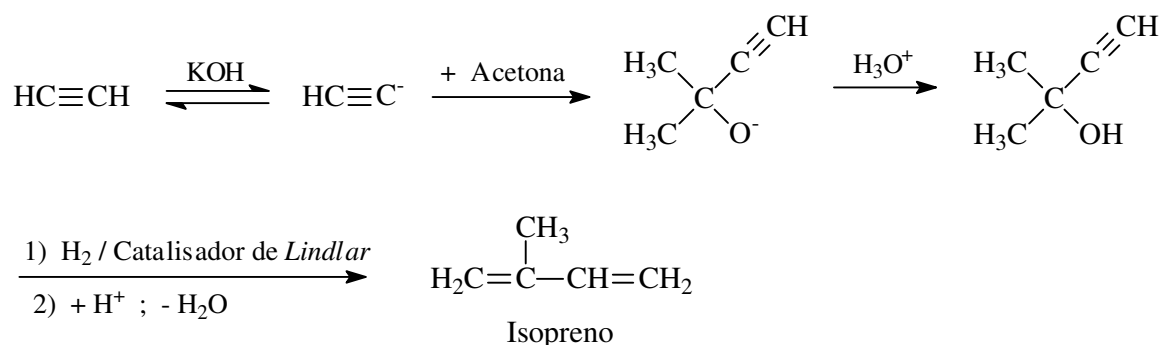
Critério	Adição direta	Adição de Michael
Estabilidade termodinâmica do produto	menor (perdeu a ligação estável C=O)	maior (perdeu somente C=C)
Força da dupla ligação	C=O : maior	C=C : menor
Reversível?	sim	não
Velocidade	maior	menor
Polarizabilidade do aceitador	menor (carbonila = centro duro)	maior ( $\beta$ -carbono = centro mole)
Aceitadores típicos		
<u>Qualidades do nucleófilo:</u> alta basicidade alta polarizabilidade	promove atrapalha	atrapalha promove
Nucleófilo estável (= pouco reativo)	atrapalha	promove
Nucleófilos típicos	são de natureza <u>dura</u> : $\text{RLi}$ , $\text{NH}_2^-$ , $\text{RO}^-$ , $\text{H}^-$	são de natureza <u>mole</u> : $\text{R}_2\text{CuLi}$ (p. 504), melhor do que $\text{RMgBr}$ , aminas neutras, $\text{RS}^-$ , carbânions mais estáveis, enaminas
Redução seletiva (p. 573) do sistema C=C-C=O	C=O com $\text{NaBH}_4$ (aldeídos, cetonas); $\text{LiAlH}_4$ (ésteres, cloretos de acilas)	$\text{H}_2$ /Catalisador Esta redução não é iônica, então procura reduzir a dupla ligação que é mais simétrica e mais fraca.

## 2.7 Condensações com pseudo-ácidos sem grupo carbonila

Pseudo-ácidos são compostos com o elemento C-H que funciona como ácido de *Brønsted*, quer dizer, que pode soltar o próton. A acidez C-H em alcanos e alquenos é extremamente baixa, portanto não podem ser considerados pseudo-ácidos. Todos eles têm em comum a propriedade de não liberar um próton ao serem tratados com bases. Isto se reflete nos valores muito altos de  $pK_a$ , que são acima de 35 para todos estes compostos (ver p. 178). Contudo, o carbono deve fazer parte de uma estrutura especial que distribui e estabiliza a carga negativa que remanesce no carbânion da base conjugada.

### Condensação com acetileno

O acetileno, como elucidado no item 2.1.2, tem um  $pK_a$  notavelmente mais baixo do que alquenos e alcanos. Isto se deve às particularidades do orbital híbrido *sp* usado para fazer a ligação com o hidrogênio: em comparação ao orbital  $sp^2$  e  $sp^3$  ele é menor, mais arredondado em volta do C - resumindo, o orbital *sp* proporciona ao carbono maior eletronegatividade. A acomodação de dois elétrons não ligantes neste orbital, portanto, custa menos energia, do que a ocupação de  $sp^2$  ou  $sp^3$  com dois elétrons. O carbânion *sp* é termodinamicamente mais estável. A condensação com uma unidade do acetileno se chama “etinilação” (ver também p. 178).



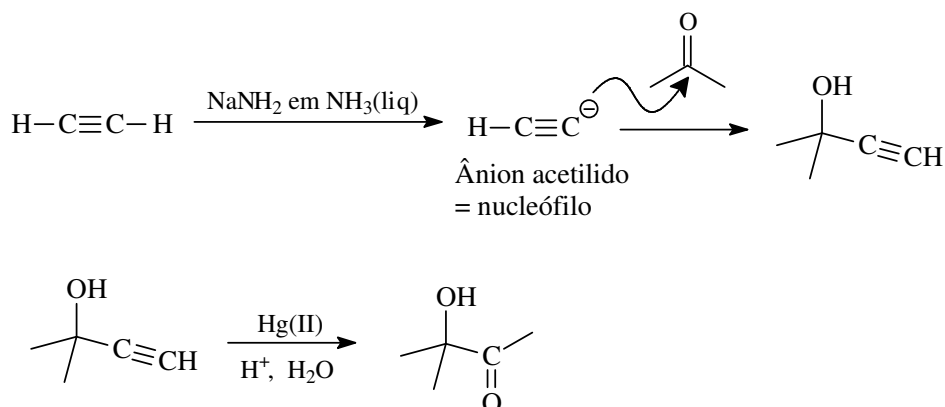
O produto desta síntese é isopreno, um importante monômero em reações de polimerização<sup>113</sup>.

O acoplamento com o ânion acetilídeo funciona até com moléculas de acetileno entre si. Ao acoplar um grande número de acetilenos se consegue, sob condições especiais, um polímero com propriedades elétricas extraordinárias (ver p. 176).

O ânion acetilídeo é de alto valor estratégico na síntese orgânica, devido à sua facilidade de ser transformado em um grupo carbonila<sup>114</sup>, após o acoplamento com um aceitador (a terminologia de aceitador, ver p. 466).

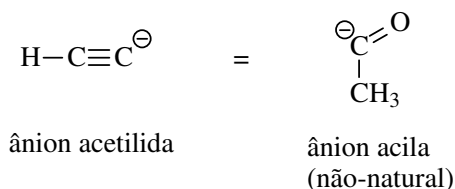
<sup>113</sup> Esses polímeros têm qualidades mecânicas excepcionais (borracha natural, copolímeros elastoméricos, guttapercha). Também é usado na (bio-)síntese de oligômeros, tais como terpenos, sesquiterpenos, diterpenos,....

<sup>114</sup> M.F. Ansell, W.J. Hickinbottom, A.A. Hyatt, J.Chem.Soc. **1955**, 1592.



Pode-se afirmar que o ânion acetilídeo é um equivalente estrutural do “ânion acila”, um sinton (definição, ver nota de rodapé na p. 374) que em si não existe. Observe que uma polarização negativa do carbono no grupo acila ou carbonila é contra a sua natureza! Assim, abre-se um importante caminho para produzir compostos 1,2-difuncionais, via condensação. Existem relativamente poucas sínteses confiáveis para compostos 1,2-dicarbonilas - ao contrário de produtos 1,3-dicarbonilas e 1,5-dicarbonilas. Outras rotas sintéticas para compostos 1,2-dicarbonilas foram apresentadas com a condensação de aciloína e benzoína, seguido por oxidação, p. 449 (nestas tem-se uma severa restrição referente ao esqueleto carbônico: o produto sempre é simétrico).

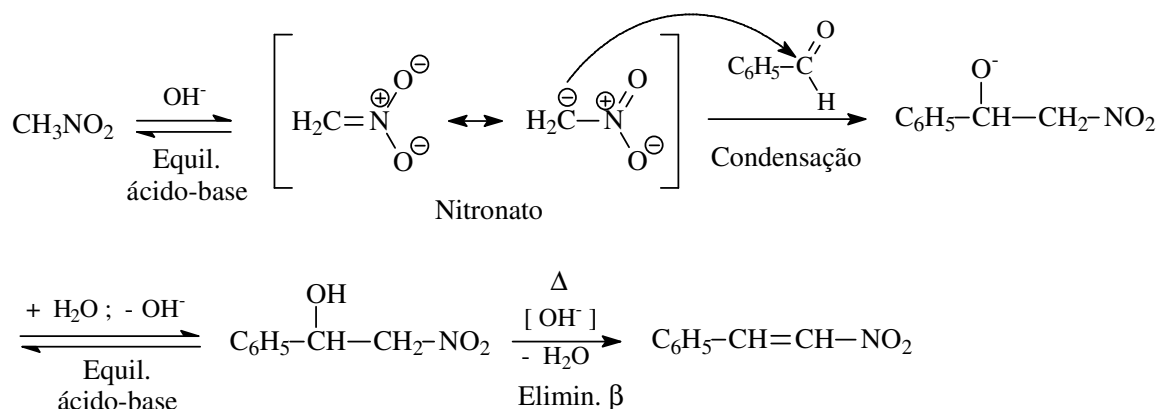
Sintons no planejamento da síntese (note que somente o primeiro pode ser facilmente feito, mas não o segundo):



### Condensações com nitroalcanos

O grupo nitro, mais ainda do que o grupo carbonila, é retirador de elétrons. Ele polariza as ligações vizinhas de tal maneira que resulta uma acidez C-H notável em posição  $\alpha$  ( $\text{pK}_a = 10$ ; ver tabela na p. 489). Então não é difícil desprotonar o nitroalcano e a sua base pode preencher o papel do componente nucleofílico no sentido de uma condensação, também conhecida como condensação de *Henry*. Com apoio de microondas essa condensação demorada ocorre em apenas 7 minutos<sup>115</sup>:

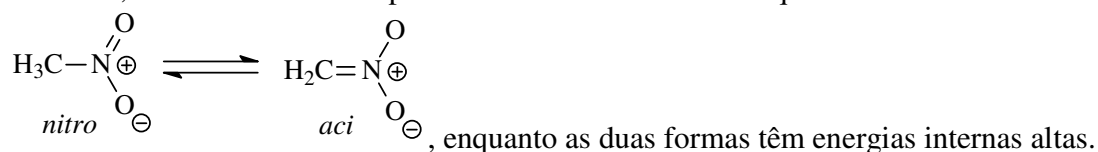
<sup>115</sup> R.S. Varma, R. Dahiya, S. Kumar, Tetrahedron Letters **38** (1997) 5131.



A primeira etapa é a desprotonação em posição  $\alpha$  que leva ao ânion nitronato, estabilizado por mesomeria, como pode ser verificado nas duas fórmulas de ressonância. O próprio composto nitro não aproveita de uma estabilização deste tipo. Ao invés desta, ele somente está em equilíbrio com a forma *aci* (tautomeria *aci-nitro*, ver pp. 647 e 384) que não traz vantagens energéticas.

**Lembre-se:** uma mesomeria não deve ser confundida com um equilíbrio entre dois isômeros! Mesomeria realmente abaixa a energia interna, então aumenta a estabilidade termodinâmica do composto. Por outro lado, um equilíbrio químico implica a transformação de um composto em outro, mas não melhora a sua situação energética.

É assim, no caso do composto nitro: ele está em equilíbrio com a forma *aci*,



Vantagens energéticas, no caso do nitronato, significam: desprotonação fácil do nitrometano. A partir deste exemplo pode-se generalizar que sempre se espera alguma acidez C-H quando a base conjugada for estabilizada por mesomeria ou quando se forma um sistema conjugado, formado por duplas ligações e/ou pares de elétrons livres.

Na segunda etapa ocorre o ataque nucleofílico do nitronato ao carbono do benzaldeído. Nesta etapa é realmente o carbono negativado e não o oxigênio que se liga ao carbono do grupo carbonila (ver também questão No. 15, na p. 523). Pode-se perguntar: por que o carbono que efetua o ataque nucleofílico ao benzaldeído e não o oxigênio - que é igualmente com carga negativa? A resposta pode ser dada em duas partes:

- 1) O produto que resulta do ataque do oxigênio, não é estável, então pode-se esperar reversibilidade desta reação.
- 2) Um contato entre dois carbonos é favorável, no conceito de *Pearson*: é um contato mole-mole (ver p. 661), enquanto o oxigênio representa um centro duro (= pouco polarizável). Portanto, é menos adequado para estabelecer um contato ligante.

Comparando essa reação com as condensações apresentadas no início deste capítulo, verifica-se que o nitronato tem seu equivalente no enolato de um composto com grupo



carbonila <sup>116</sup>. Uma diferença fundamental, porém, existe entre esses reagentes: o composto nitro sempre é o componente metilênico (= nucleófilo = pseudo-ácido; ver definições na p. 466) porque não tem centro positivado que poderia funcionar como aceitador. Isso é claramente uma vantagem, em cima de muitas outras condensações mistas, onde a ambivalência dos compostos pode levar a uma mistura de diferentes produtos.

A disponibilidade comercial dos nitroalcanos se restringe ao nitrometano e 2-nitropropano. Mas isso não mingua o valor preparativo desta classe. Conforme o esquema a seguir, é possível acessar uma grande variedade de compostos nitro no laboratório.



Esta reação não só funciona com R-X sendo haletos de alquila, mas também com outros compostos de carbono positivado, tal como vinílicos,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{X}$  (X = retirador de elétrons) <sup>117</sup>.

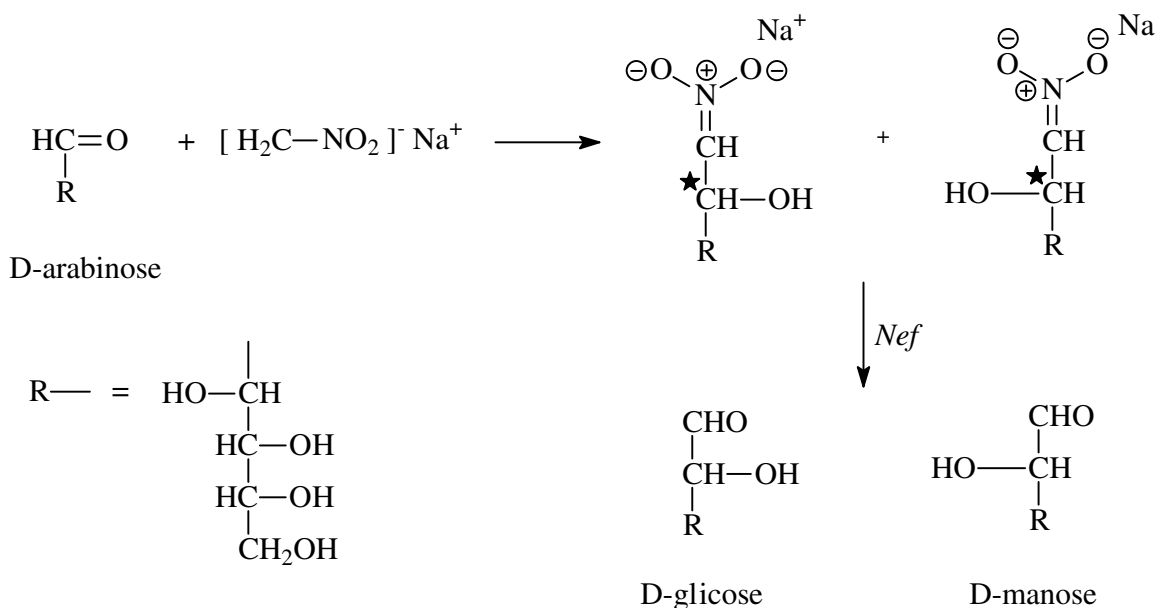
### Reação de Nef

O produto da condensação descrito acima faz uma reação interessante que aumenta bastante sua versatilidade: a transformação do grupo nitro em um grupo carbonila, conhecido como reação de *Nef* <sup>118</sup>. Uma aplicação concreta deve mostrar a utilidade desta reação: a condensação com nitrometano e a reação de *Nef* servem para aumentar a cadeia carbônica em açúcares:

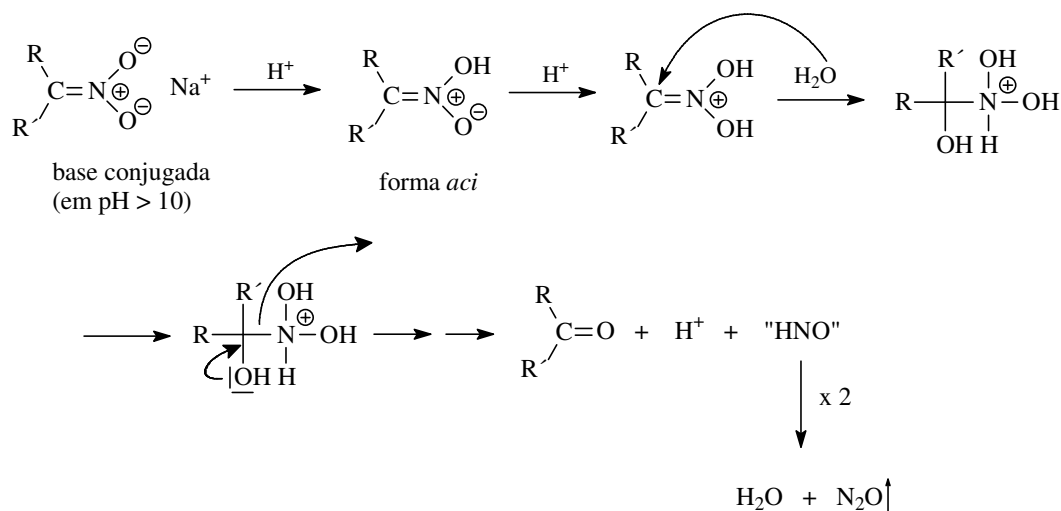
<sup>116</sup> Note-se que essa síntese satisfaz a definição mais ampla de “condensação”, que é a criação de uma nova ligação C-C, através de um carbono nucleofílico e um carbono eletrofílico.

<sup>117</sup> Uma vista geral sobre as reações dos compostos nitro se encontra no anexo 2 deste livro. Um artigo de revisão abrangente: *D. Green, T. Johnson*, "Nitroalkane chemistry", encontra-se na rede (acesso em 12/2010): [www.iptonline.com/articles/public/IPTFOUR79NP.pdf](http://www.iptonline.com/articles/public/IPTFOUR79NP.pdf)

<sup>118</sup> *R. Ballini, M. Petrini*, *Tetrahedron* **60** (2004) 1017-1047.

Mecanismo:

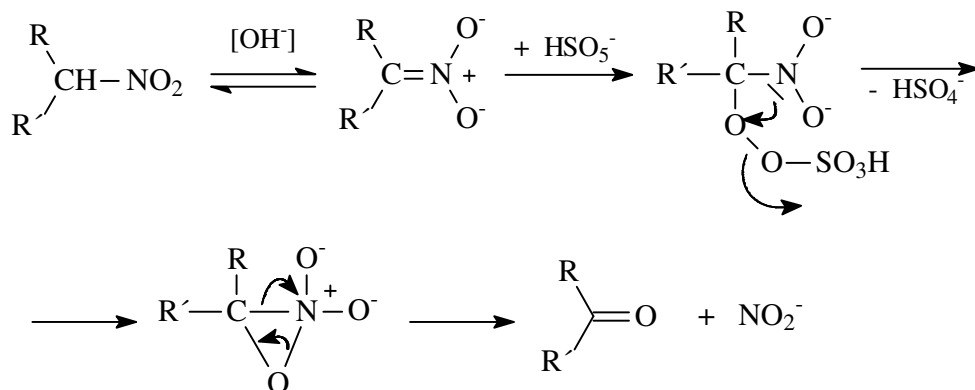
A reação de *Nef* não é uma reação redox, mas uma hidrólise dos compostos nitro, na sua forma *aci*. A reação no nitronato requer um ambiente fortemente ácido – se não se forma uma série de produtos paralelos (oximas, compostos hidroxinitrosos e outros). Ao gotejar o composto nitro em ácido sulfúrico 50% se consegue aldeídos e cetonas com rendimentos de até 85%. O mecanismo é via dupla protonação do produto primário da condensação:



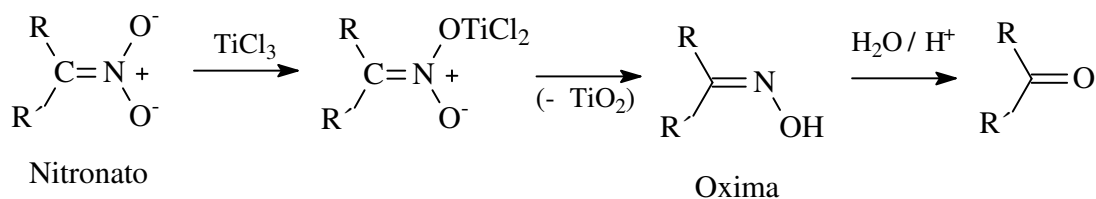
O desprendimento de uma molécula de óxido nitroso (gás hilariante; N<sub>2</sub>O), a cada dois compostos nitro, faz com que a reação fique irreversível.

Infelizmente, as condições rigorosas aplicadas na reação de *Nef* podem causar danos em outros grupos funcionais. Para estes casos foram desenvolvidos métodos de transformar o

grupo nitro em carbonila sob condições mais brandas. O seguinte método oxidativo, por exemplo, anda até em solução tamponada de acetato <sup>119</sup>:



Mas também métodos redutivos foram desenvolvidos. O reagente de *McMurry*,  $\text{TiCl}_3$  (ver p. 452) se liga sob alta exotermia ao oxigênio do nitronato e o leva embora na segunda etapa <sup>120</sup>. Dois fatos promovem esta reação: a alta afinidade do titânio para o oxigênio e sua preferência de ficar no NOX +4. Resulta então uma oxima que hidrolisa facilmente, em ambiente aquoso ligeiramente ácido, liberando a cetona:



O valor preparativo de compostos nitro é o mesmo do que do acetileno discutido na p. 516. Os dois podem ser desprotonados (enquanto o composto nitro com muito mais facilidade!) e os carbânions que resultam podem condensar com outra componente que possui um carbono positivado. Depois, os produtos de condensação podem ser hidrolisados formando um novo grupo carbonila - sem necessidade de trocar o NOX dos carbonos. Por esta razão podemos considerar os compostos nitro e acetileno sendo "sintons latentes" que introduzem o grupo carbonila e aumentam a cadeia carbônica.

### Condensação no carbono benzílico

Embora os hidrogênios do tolueno não serem ácidos, a posição benzílica tem elevada reatividade, como elucidado no capítulo 1 (p. 42). A facilidade de trocar seus hidrogênios ainda aumenta caso presentes retiradores de elétrons no anel, especialmente em posição *orto* ou *para*. Aqueles anéis aromáticos que facilmente reagem no sentido  $\text{S}_\text{N}$  (ver p. 314),

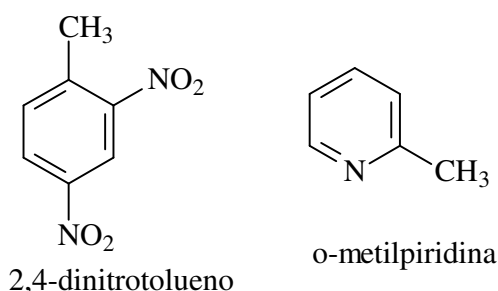
<sup>119</sup> P. Ceccherelli, Synth. Commun. **28** (1998) 3057.

<sup>120</sup> J.E. McMurry, Acc. Chem. Res. **7** (1974) 281; J.E. McMurry, J. Melton, J. Org. Chem. **38** (1973) 4367.

se tiverem um grupo  $-\text{CH}_3$  em posição benzílica, são candidatos potenciais de funcionar como componente pseudo-ácido em condensações.

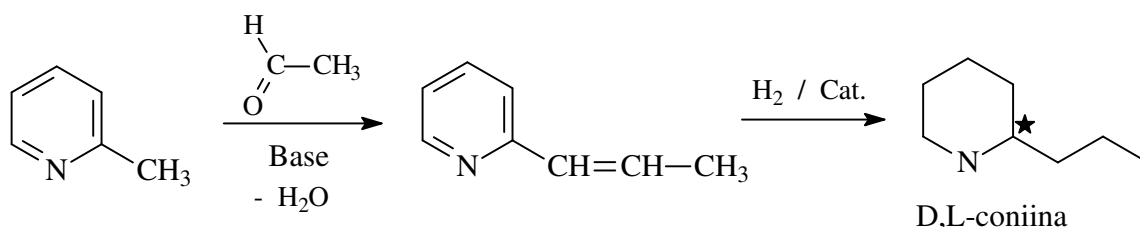
Assim se explica também porque o nucleófilo que deve atacar o anel no sentido de uma  $\text{S}_{\text{N}}$ , está concorrendo a entrada em posição benzílica. É a sua basicidade que acompanha naturalmente a maioria dos nucleófilos, que o deixa entrar ("condensar") na cadeia lateral (ver item 4.8). Dependendo do propósito preparativo, deve-se usar um reagente de alta nucleofilia e baixa basicidade (por exemplo, bases de N prim. e sec., S, P, As,...) ou de baixa nucleofilia e alta basicidade (por exemplo, *t*-butóxido ou LDA), para direcionar o caminho da síntese.

Os dois substratos mostrados a seguir, são apropriados para reações de condensação após a sua desprotonação em posição benzílica:



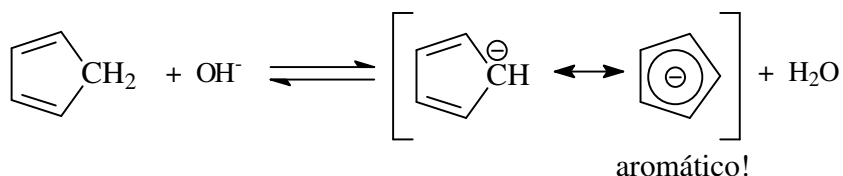
Segue um exemplo que mostra a facilidade com que ocorre essa condensação.

Trata-se da síntese de *Ladenburg*, fornecendo o alcalóide coniina que é de elevada toxicidade e por sua vez material de partida para outros alcalóides.



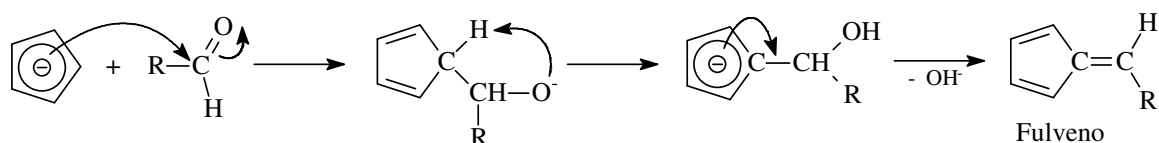
### Condensação com ciclopentadieno

A desprotonação do ciclopentadieno é extraordinariamente fácil ( $\text{pK}_{\text{a}} = 14,5$ ; compare com alquenos "comuns":  $\text{pK}_{\text{a}} \approx 37$ ). Isto se deve à estabilidade aromática que se aplica somente à forma desprotonada, o ânion ciclopentadienila ( $\text{Cp}^-$ ). A vantagem energética devido à aromaticidade foi constatada com  $\approx 150 \text{ kJ mol}^{-1}$  (ver p. 275).



(Note-se que CpH e água têm aproximadamente a mesma acidez, então espera-se a posição deste equilíbrio bem no meio.)

Com compostos carbonílicos o  $\text{Cp}^-$  reage formando fulvenos.



## 2.8 Exercícios de Condensação de Compostos com grupo Carbonila

1) Compare as autocondensações de aldeídos, cetonas e ésteres, em termos de

a) catálise,

b) facilidade de execução e

c) rendimentos.

(pp. 438 a 443)

2) Reações consecutivas dos produtos de condensação

(p. 446)

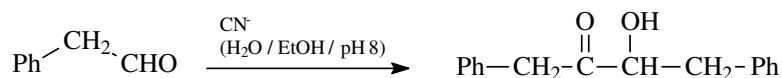
a) Explique as expressões "quebra de ácido" e "quebra de cetona".

b) Denomine as precondições estruturais do substrato que faz essas quebras.

c) Quais são as condições reacionais e reagentes, para efetuar essas quebras?

3) Descreva detalhadamente as etapas da síntese, do composto 1,3-dicetona, usado na p. 447 (Síntese de *Hüning*).

4) Na p. 449, foi alegado que uma condensação de benzoina com 2-fenilacetaldeído não leva ao produto desejado:



Não funciona!

a) Procure um argumento por que o benzaldeído faz essa autocondensação, mas não o 2-fenilacetaldeído, sob as mesmas condições reacionais.

b) Qual é realmente o produto desta condensação?

c) Como poderia ser realizada a síntese da aciloina do esquema acima?

5) Acoplamento redutivo de pinacol

(p. 451)

a) Qual é o produto do acoplamento de pinacol, a partir da butanona?

b) Qual é o produto consecutivo do rearranjo de pinacolona?

6) Condensações cruzadas

(p. 466)

a) Explique, no exemplo do acetato de etila com acetona, quais produtos (paralelos) podem esperar-se numa condensação cruzada.

b) Quais são as estratégias, para direcionar uma condensação cruzada?

7) Condensação de Mannich

(p. 475)

a) Formule a condensação de *Mannich*, a partir de acetofenona, formaldeído e cloreto de dimetilamônio.

b) A amina aplicada nesta síntese multi-componente, tem um papel ativador e um papel desativador sobre o formaldeído, ao mesmo tempo. Explique.

c) Quais problemas poderíamos esperar, ao deixar a amina secundária (geralmente dietilamina) embora?

d) Quais problemas poderíamos esperar, ao substituir a dietilamina por uma amina primária?

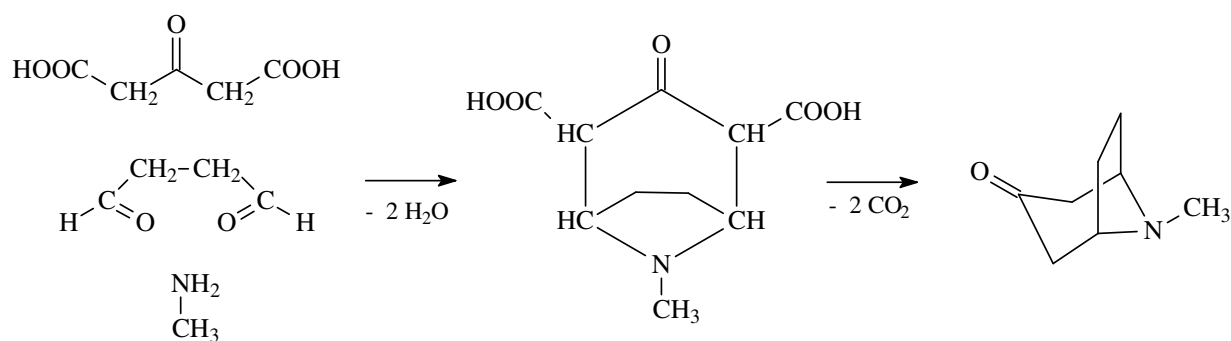
e) Indique uma utilidade sintética da base de *Mannich* sendo o produto da reação do item a.

8) Condensação de Mannich ampliada

(p. 475)

A síntese de *Mannich* geralmente se restringe ao formaldeído sendo componente carbonílico. Em uns casos especiais esta síntese pode ser ampliada a outros aldeídos, um dos quais é o aldeído succínico. Com este aldeído se abre um caminho interessante que leva a uma variedade de alcalóides.

Uma série de alcalóides pode ser produzida onde a reação chave é a condensação de *Mannich*. Assim, obtém-se a tropinona, um composto intermediário na produção de atropina, pela dupla condensação de *Mannich* entre aldeído succínico, metilamina e o diácido carboxílico de acetona. Também esta síntese é possível sob "condições fisiológicas". O diácido carboxílico de acetona pode ser obtido facilmente, ao tratar ácido cítrico,  $\text{HOOC-CH}_2\text{-C(COOH)(OH)-CH}_2\text{-COOH}$ , com ácido sulfúrico concentrado.



a) O aldeído succínico, usado como material de partida, é um componente metilênico duplamente ativado? Justifique.

b) O diácido carboxílico de cetona, usado como material de partida, é um componente metilênico duplamente ativado? Justifique.

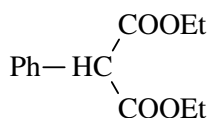
c) Formule o mecanismo desta condensação.

**9) Alquilação de compostos carbonílicos duplamente ativados** (p. 494)

- a) Anote a reação de condensação entre acetoacetato de etila e cloreto de benzila.
- b) Destaque quais os perigos e produtos paralelos esperados.
- c) Descreva as providências que devem ser tomadas para reprimir os produtos paralelos (orienta-se na lista negativa na p. 494).

**10) (Questão especial)** (p. 494 e 48)

- a) Explique por que o 2-fenil malonato de dietila não é acessível via condensação, conforme descrita na última questão, a partir de malonato de dietila, base e clorobenzeno.



2-Fenilmaloato de dietila

- b) Procure uma estratégia alternativa para este produto. Dica: procure a solução num derivado do ácido carbônico (ver p. 474).

**11) Compostos carbonílicos duplamente ativados** (p. 497)

- a) O que se entende por condensação de *Knoevenagel*?
- b) Formule a condensação de *Knoevenagel*, entre acetoacetato de etila e acetaldeído.

**12) Regiosseletividade em compostos carbonílicos duplamente ativados** (p. 498)

- a) Formule a condensação, acetilacetonitrila com cloreto de acila. Indique todas as etapas relevantes, na sequência certa.
- b) Em certo momento da condensação se abre a questão: onde o carbono eletrofílico do cloreto de acila procura os elétrons: no oxigênio ou no carbono, do componente metilênico. Como poderíamos influenciar esta regiosseletividade? (p. 499)

**13) Acilação de compostos duplamente ativados** (p. 499)

Formule a condensação entre acetilacetona e o cloreto de benzoíla. Indique a base preferida, usada para a desprotonação da acetilacetona.

**14) Anelação de *Robinson*** (p. 510)

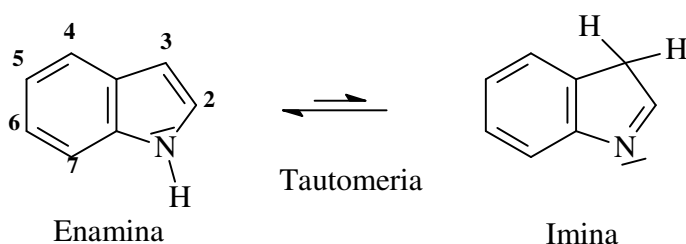
- a) Explique em palavras (sem fórmulas químicas) o funcionamento/estratégia, da anelação de *Robinson*.
- b) Qual é o valor preparativo da anelação de *Robinson*?

**15)** Na p. 517 foi mencionado um ataque nucleofílico do ânion nitronato, ao carbono do grupo carbonila do benzaldeído. Desenhe a(s) fórmula(s), do produto hipotético que resultará do ataque pelo oxigênio negativado do nitronato.

**16)** Questão mais complexa, incluindo a condensação de *Mannich*, condensação de *Michael* e uma quebra de cetona:

Exemplo de síntese de um composto natural: o aminoácido triptofano

O aminoácido triptofano (composto **8** no esquema abaixo) pode ser sintetizado a partir de indol (composto **1**), por uma reação de *Mannich*. Note-se que para o indol existem duas formas tautoméricas:



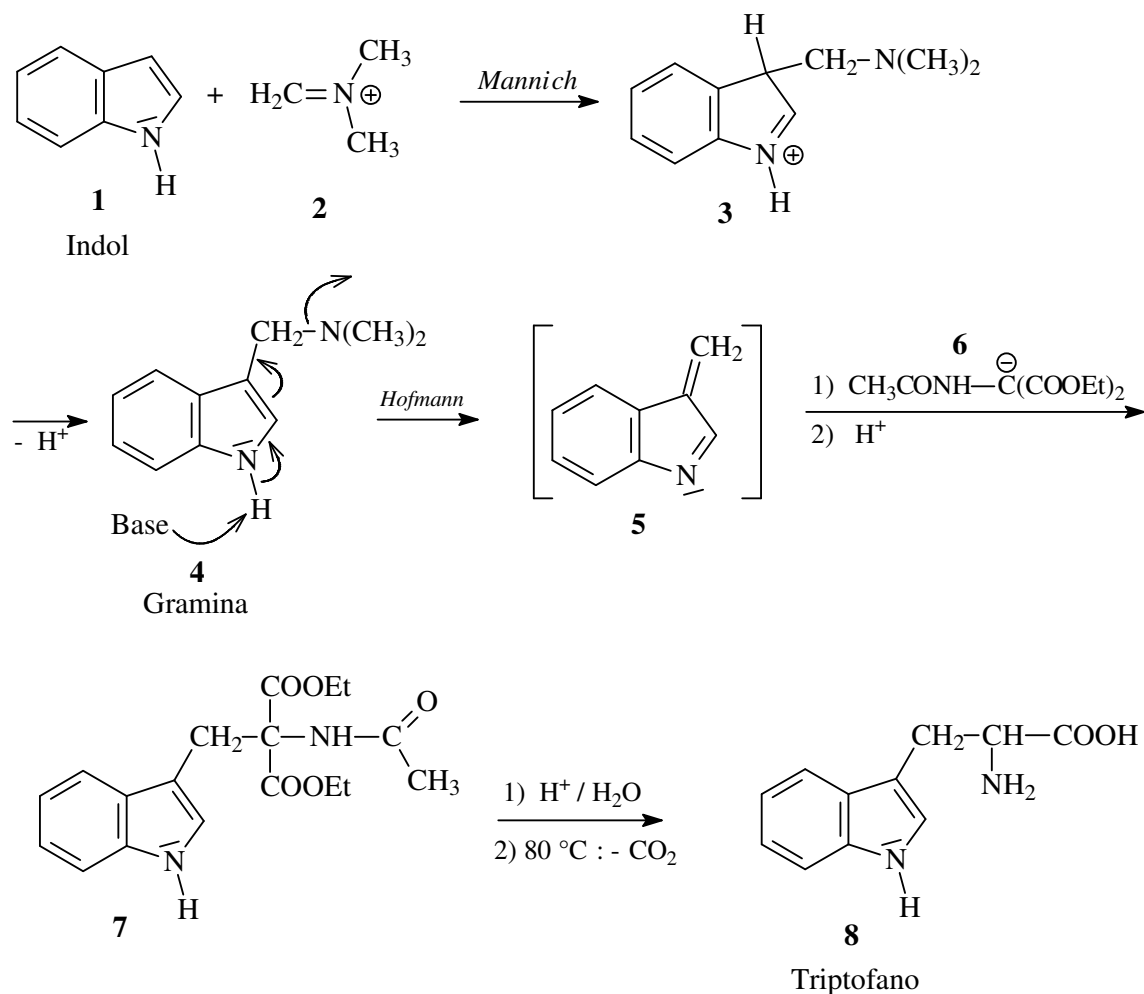
Podemos esperar deste equilíbrio que a forma reativa do indol é a enamina que se destaca por dispor de uma dupla-ligação C=C especialmente rica em elétrons. Sendo assim, a reatividade frente eletrófilos é mais alta em posição 3 (ver p. 311).

Forma-se a gramina (composto **4**) que representa em seguida a base de *Mannich*. Ela é desprotonada no nitrogênio por uma base forte e elimina a dimetilamina formando 3-metilenoindol (composto **5**). Esta etapa reacional é uma eliminação  $\beta$ , que, na verdade, é uma eliminação forçada de *Hoffmann* (ver p. 136).

O composto com grupo metileno, composto **5**, representa um sistema *Michael*! Então pode reagir com um componente metilênico, o N-acetamido-malonato de dietila (composto **6**), que está completamente desprotonado nas condições aplicadas (NaOH).

Resulta o escatilacetaminomalonato de dietila (composto **7**) cuja hidrólise e descarboxilação térmica fornece triptofano.



**Questões:**

- o composto **5** é um melhor ou um pior aceitador de Michael do que etilvinicetona? Argumente em termos de efeitos I e M.
- Como foi preparado o composto **6**?
- Escreva detalhadamente o que acontece na etapa **7**  $\rightarrow$  **8**.

## 2.9 Respostas aos exercícios de Condensação de Compostos com grupo Carbonila

### 1) Comparação das autocondensações:

Critério	Aldeídos	Cetonas	Ésteres
Catálise	É catalisada por bases e por ácidos; catalisadores em baixas concentrações (pH entre 2 e 11). Ambiente pode ser aquoso.	Bases: a condensação é reversível. Ácidos: irreversível. Ambiente pode ser aquoso.	Somente por bases, de preferência um alcóxido, para não saponificar o éster. São catalisadores especiais.

			Só em ambiente anidro.
Facilidade da autocondensação	Muito fácil; sob catálise básica: reversível.	Média.	Pouco reativo (pouca acidez em posição $\alpha$ ).
Rendimento da autocondensação	Rendimentos altos (até 80%).	Na catálise básica é necessário separar ou sequestrar o produto, para obter rendimentos satisfatórios ( $\text{Ba(OH)}_2$ e Soxhlet).	até 50%.

## 2) Reações seguidas dos produtos de condensação carbonílica

**a)** As expressões "quebra de ácido" e "quebra de cetona" não se referem às condições (catalisadores) sob quais estas reações andam, mas sim, à natureza química do produto. Sendo assim, o produto da quebra de ácido é um ácido carboxílico, pois essa reação é a reversa da condensação de *Claisen*. Ela anda sob catálise básica, em condições que geralmente provocam a hidrólise de ésteres. Portanto, não é exatamente a reversa, mas as etapas mecanísticas são idênticas à da condensação.

Já a quebra de cetona fornece uma cetona simples. O composto 1,3-bifuncional, produto da condensação de *Claisen*, descarboxila, logo tiver uma função de ácido carboxílico livre ( $-\text{COOH}$ ).

**b)** Para a quebra de ácido é vantajoso usar um produto 1,3-bifuncional que não contém grupos  $-\text{COO}^-$  livres, para não favorecer a concorrência da clivagem de cetona.

Já a condição para uma fácil descarboxilação é a disposição de um grupo carbonila ou carboxila em posição  $\gamma$ , ao grupo  $-\text{COOH}$  clivável.

**c)** Quebra de ácido: ambiente fortemente básico. Pode ser em ambiente aquoso; para evitar a liberação do carboxilato livre é melhor trabalhar em ambiente alcoólico.

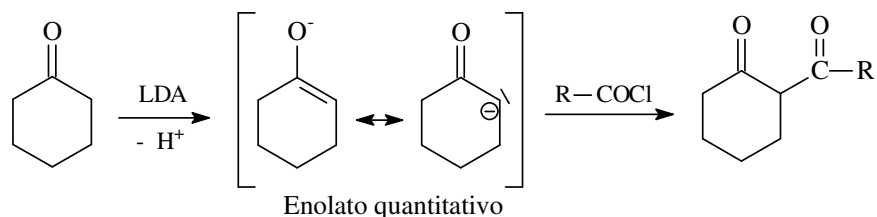
Quebra de cetona: ambiente neutro a ácido (aquoso) e calor ( $100^\circ\text{C}$ ).

## 3) Condensações cruzadas, estratégia da desprotonação quantitativa

O produto da síntese de *Hüning*, do composto 1,3-dicetona, é resultado de uma condensação cruzada. Foi feito a partir da ciclohexanona e um cloreto de acila. Como a cetona não é duplamente ativada e mostra a tendência para autocondensação, então oferecem-se duas estratégias:

- 1) Estabilização da forma enólica - geralmente feita via enamina (p. 479);
- 2) Desprotonação rápida e quantitativa da cetona, numa etapa prévia (p. 486).

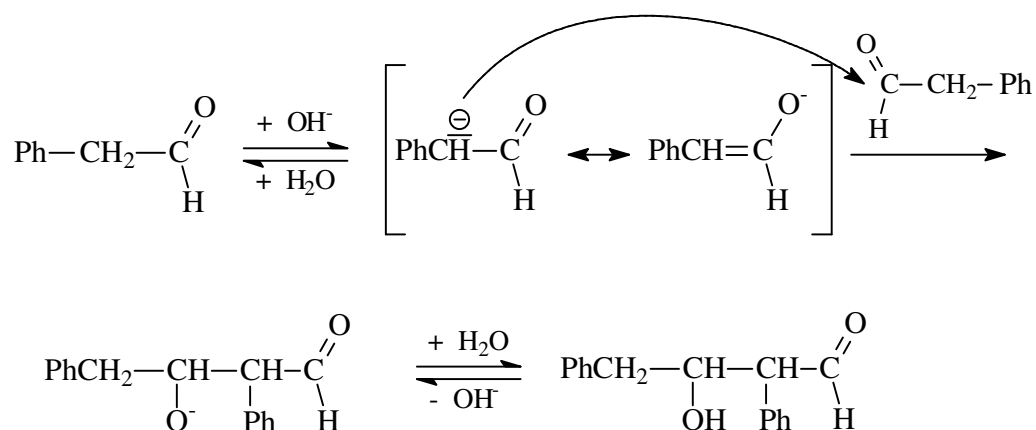
A mais utilizada é a segunda estratégia porque envolve uma etapa preparativa (desproteção da cetona) e duas etapas de purificação (destilação da amina e da enamina) a menos:



#### 4) Condensação de aciloina

a) Na cianidrina a partir do benzaldeído, são dois vizinhos ao carbono em destaque que contribuem à estabilização da sua forma desprotonada: o grupo ciano (efeitos -I e -M) e o grupo fenila (efeito -M). Já na cianidrina, a partir do 2-fenilacetaldeído, falta o apoio pelo grupo fenila: aqui os elétrons  $\pi$  do anel de fenila e o par de elétrons do carbânion são separados, um do outro, por um grupo  $-\text{CH}_2-$ . Assim, não se tem a conjugação nem a estabilização necessária, para produzir o carbânion em concentrações suficientemente altas. A autocondensação, sob as condições brandas típicas ( $\text{pH} < 10$ ), não funciona.

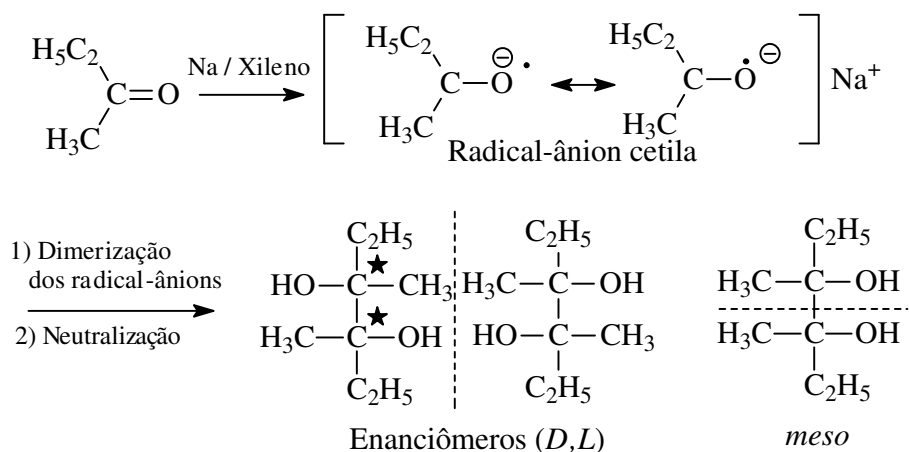
b) É uma condensação aldólica comum (p. 438). O rendimento seria baixo, devido à reversibilidade.



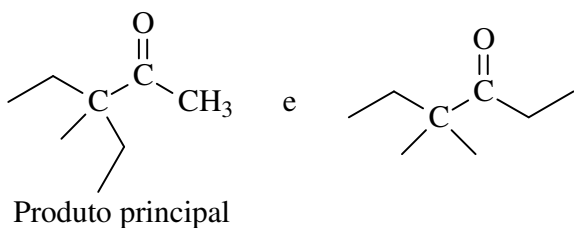
c) Através da cianidrina protegida: por etilviniléter (enoléter, p. 483) ou por cloreto de trimetilsilila (p. 485).

#### 5) Acoplamento redutivo de pinacol

a) A butanona é uma cetona assimétrica, portanto se obtêm três produtos isômeros diferentes, dois enantiômeros e uma forma *meso*. A redução é geralmente feita por metais alcalinos, o mecanismo é via SET:

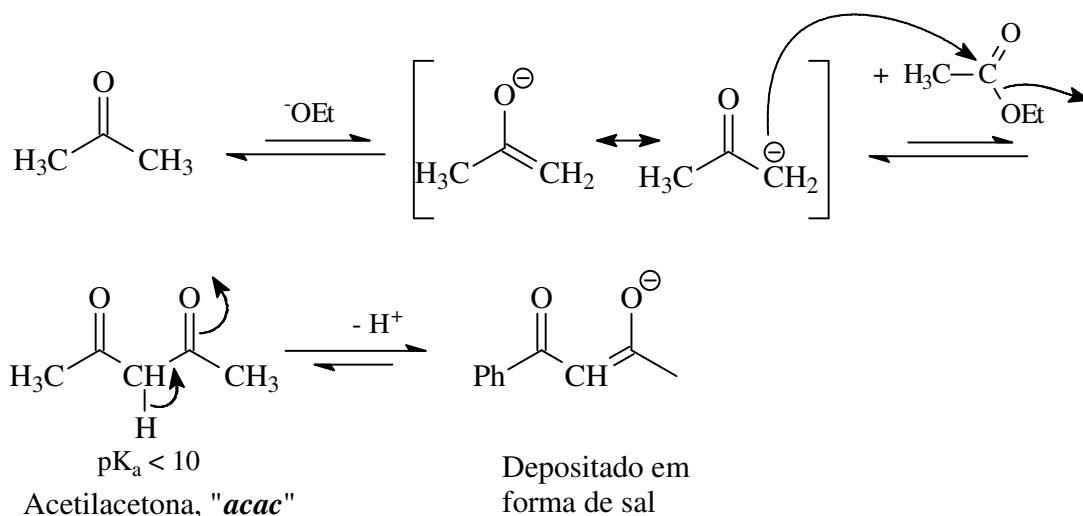


**b)** Este pinacol, submetido a um ácido mineral forte, sofre rearranjo no esqueleto carbônico. Espera-se uma migração preferencial do grupo etila. Devido à alta simetria do pinacol formam-se somente duas pinacolonas (não tem mais isômeros ópticos):



## 6) Condensações cruzadas

**a)** Uma "Condensação de *Claisen* cruzada", com um éster e uma cetona, é possível sob catálise de uma base. Para não provocar uma saponificação do éster se dá preferência a um alcóxido (em vez de hidróxido), sem solvente adicional. Isso funciona porque o éster é menos  $\alpha$ -ácido e menos enolizável do que a cetona.



Como todas etapas são reversíveis, o produto da condensação deve ser sequestrado em forma do enolato, um sal que se deposita. O produto *acac*, aliás, é um importante ligante quelatizante para os metais de transição.

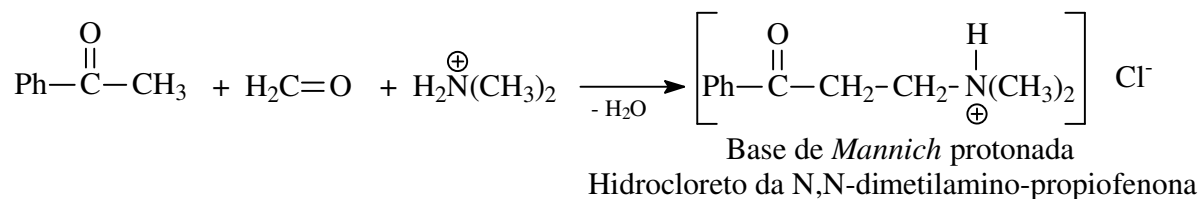
Quando se tem, por outro lado, uma cetona (**A**) e um éster (**B**) que têm propriedades semelhantes, tanto na enolizabilidade quanto na qualidade como aceitador, temos que contar com uma mistura de quatro produtos de condensação: dois produtos de autocondensação, **A-A** e **B-B**, e dois condensados cruzados, **A-B** e **B-A**.

**b)** As estratégias gerais, para direcionar uma condensação cruzada, são:

- 1) Ativação do pseudo-ácido pela estabilização da forma enólica de um participante, seja na forma da enamina, do enoléter ou do sililenoléter.
- 2) Com bases muito fortes se consegue desprotonar o pseudo-acido quantitativamente, em uma etapa preliminar. Somente depois se acrescenta o outro componente.
- 3) Emprego de um pseudo-ácido duplamente ativado que enoliza e desprotona muito mais fácil do que o componente carbonílico. O produto desta condensação de *Knoevenagel* pode ser hidrolisado e o grupo carboxílico,  $-\text{COOH}$ , pode ser desprendido em forma de  $\text{CO}_2$  (descarboxilação). Assim, o grupo do éster tinha o papel de um "ativador" do componente pseudo-ácido.

## 7) Condensação de Mannich

**a)** A forma enólica da acetofenona representa o componente nucleofílico, o íon imínio formado a partir de um formaldeído e uma molécula de dimetilamina providencia o carbono eletrofílico.



**b)** Papel ativador da amina:

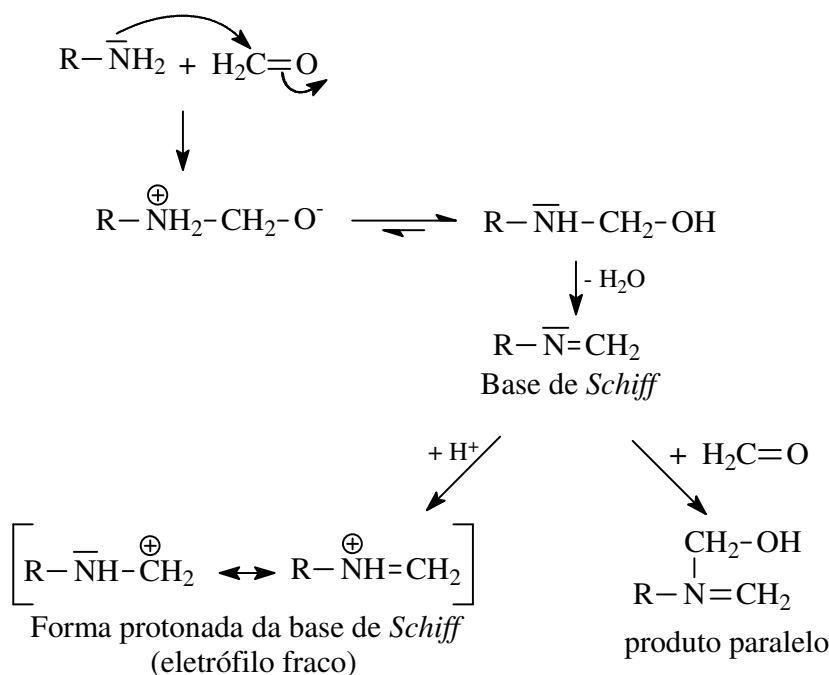
- A carga positiva, no produto da reação entre amina e formaldeído, já indica que essa espécie fica mais eletrofílica frente o componente metilênico, do que o formaldeído livre.

Papel desativador sobre o formaldeído:

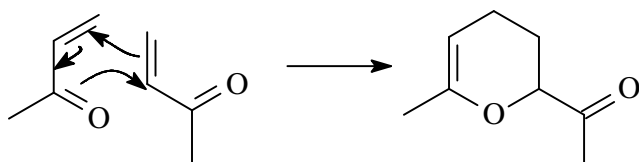
- Reduz a tendência do formaldeído de entrar em autocondensação, formando poli-oximetileno,  $(-\text{O}-\text{CH}_2-)_x$ .
- Diminui o risco de condensar o formaldeído repetitivamente em compostos metilênicos que têm mais de um  $\alpha$ -H. Além de fatores eletrônicos, é o tamanho pequeno do formaldeído livre que facilita uma dupla-condensação com um grupo metileno.
- Reduz a tendência do formaldeído fazer desproporcionamento de *Cannizzaro* ou até reduzir algum componente aldeídico na mistura, através de uma reação de *Cannizzaro* cruzada (p. 408).

**c)** Além de todos os perigos citados no item **b**, uma eletrofilia inferior do formaldeído levaria à autocondensação do outro componente carbonílico (aldeído ou cetona). Quer dizer, em nosso exemplo, uma segunda molécula da própria acetofenona entraria como aceitador.

**d)** Uma amina primária ou até amônia,  $\text{NH}_3$ , têm mais de um hidrogênio a ser trocado pelo formaldeído. Assim, formam-se produtos diferentes. Além do mais, pode-se formar uma base de *Schiff*, da estrutura  $\text{R}-\text{N}=\text{CH}_2$  que seria um eletrófilo muito fraco:



e) A utilidade principal da base de *Mannich*, produto direto da aminometilação, é a sua fácil transformação em um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado,  $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ , que, por sua vez, é muito reativo e sensível à oxidação e polimerização. Outro exemplo de reação consecutiva é a dimerização da vinilcetona: a reação decorre com bastante facilidade e pode ser identificada como hetero-*Diels-Alder* (p. 243):



Então a base de *Mannich* é uma forma de proteger o grupo vinila que pode ser liberada somente na hora da sua aplicação.

A base de *Mannich* ( $\beta$ -aminocetona) também pode ser facilmente reduzida, fornecendo um  $\beta$ -aminoálcool, substância que mostra atividade biológica.

### 8) Condensação de *Mannich* ampliada

a) O aldeído succínico não é um componente metilênico duplamente ativado porque não tem nenhum grupo metileno,  $-\text{CH}_2-$ , com dois vizinhos retiradores de elétrons.

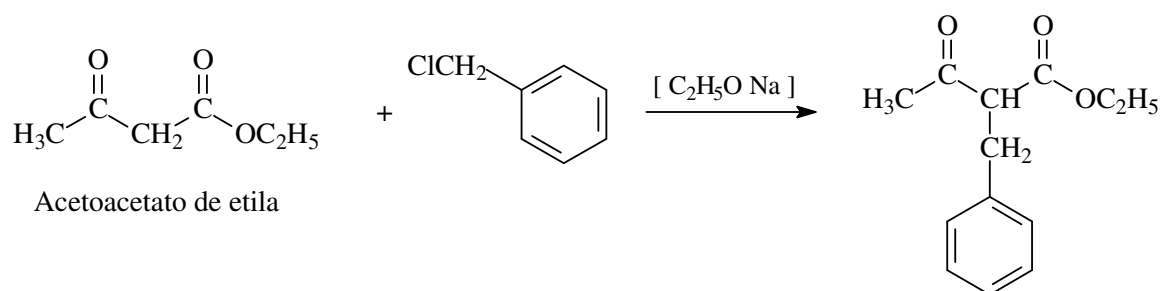
b) O diácido carboxílico de cetona é um componente metilênico duplamente ativado, sim. Têm-se até dois grupos metilenos que podem ser facilmente desprotonados. Este composto apresenta alta porcentagem de forma enólica.

c) A amina usada nesta condensação é uma amina primária, então tem dois hidrogênios que podem ser trocados por carbonos. Certa quantia da base iria desprotonar o diácido carboxílico de cetona. Uma carga negativa, por outro lado, repele nucleófilos e atrai

eletrófilos. O eletrófilo formar-se-á a partir do succinaldeído, dando um íon imínio onde o carbono fica mais positivado do que no aldeído da partida. Ocorrerá a condensação entre o enol/enolato do diácido carboxílico de cetona e o carbono proveniente do succinaldeído. Como as distâncias intramoleculares são favoráveis, esta etapa de condensação se repete, finalizando em um composto alcalóide bicíclico.

**9) Alquilação de compostos carbonílicos duplamente ativados**

**a)** A partir de acetoacetato de etila e cloreto de benzila forma-se com rendimentos médios o  $\beta$ -cetoéster benzilado. A condensação requer da catálise básica, que é o etóxido no exemplo a seguir. Esta reação, do ponto de vista do cloreto de benzila (grupo funcional num carbono primário), é uma  $S_N2$ .



**b)** Podem-se esperar produtos paralelos de autocondensação do acetoacetato de etila: ele tem carbonos aceitadores (no grupo carbonila e no grupo éster) e também centros nucleofílicos em posições  $\alpha$  ao grupo carbonila. A desprotonação para o enolato é muito fácil, devido à presença de um grupo metileno duplamente ativado.

O grupo metileno duplamente ativado tem mais um hidrogênio que pode ser substituído por um carbono, proveniente de outra molécula de cloreto de benzila.

A presença de uma base forte pode provocar uma reação  $S_N2$  no cloreto de benzila, levando ao éter (isto é, a síntese clássica de *Williamson*, 1850, ver p. 130). Realmente, observamos esta reação paralela - especialmente ao usar haletos orgânicos com grupos altamente ramificados.

Uma eliminação de  $HCl$ , por outro lado, levando a um alqueno a partir do haleto orgânico, não é possível neste caso (essa reação somente se observa em haletos terciários que são, então, substratos inadequados para este tipo de condensação).

**c)** É de suma importância desprotonar o substrato acetoacetato de etila quantitativamente, quer dizer, o tratamento com o etóxido deve ser feito numa etapa prévia, acrescentando o éster aos poucos à base que se encontra no balão do fundo. Por este procedimento reprime-se a autocondensação do mesmo.

Ao mesmo tempo não deixar sobrar nenhum excesso da base. Caso contrário a reação de *Williamson* ocorrerá. Na prática a base desprotona na primeira etapa o acetoacetato, aos poucos mas não muito devagar, até chegar no ponto de equivalência (uso de indicador). Neste ponto a desprotonação do acetoacetato de etila para o seu enolato é completa:



lembre-se que seu  $pK_a = 10,7$ , enquanto o ácido correspondente à base  $\text{EtO}^-$  mostra uma acidez em torno de  $pK_a(\text{EtOH}) = 19$ .

O cloreto deve então ser acrescentado em segunda etapa, onde pode condensar com o enolato do éster. Também o cloreto não deve ser acrescentado em excesso, para evitar uma condensação excessiva, no grupo metileno duplamente ativado do éster.

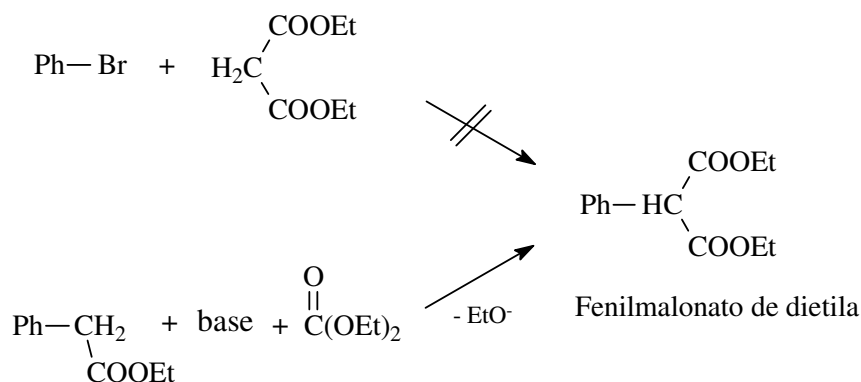
Resumindo: os reagentes acetoacetato de etila, base e cloreto de benzila devem ser usados nas proporções 1 : 1 : 1.

Embora todas essas providências, os rendimentos máximos desta síntese são limitados a 50%.

#### 10) (Questão especial) (p. 494 e 48)

**a)** Muito pelo contrário ao cloreto de benzila usado na última condensação (Questão 9), o cloreto de fenila (= clorobenzeno) não serve para reações  $S_N2$ , conforme discutidas no cap. 1.2.2. Apesar de uma produção completa do enolato do malonato de dietila, a condensação não vai funcionar porque a eletrofilia do carbono do clorobenzeno não é suficiente. Portanto, não ocorrerá uma  $S_N2$  no carbono fenílico.

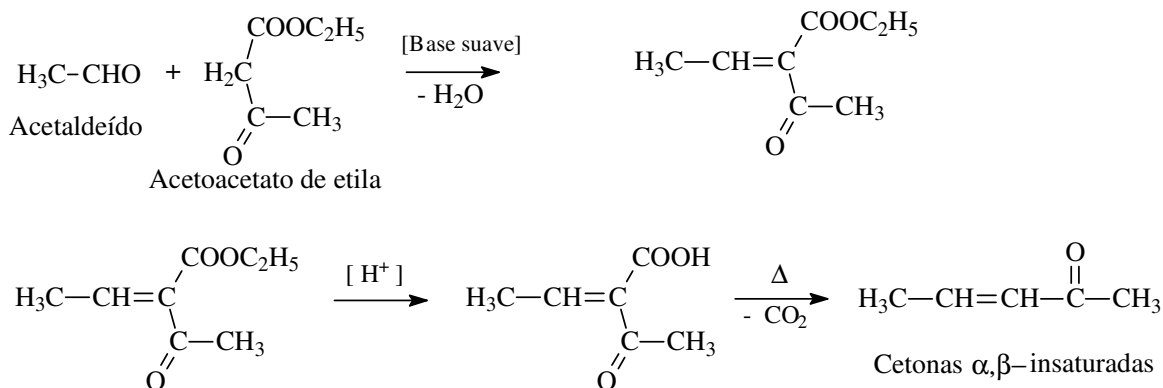
**b)** Por condensação cruzada com um componente aceitador que não enoliza e, além disso, fornece o carbono no NOX certo. Para este fim serve um derivado do ácido carbônico, por exemplo o dietilcarbonato (ver estratégia usada na p. 474 e exemplo reacional apresentado na questão 14, logo abaixo):



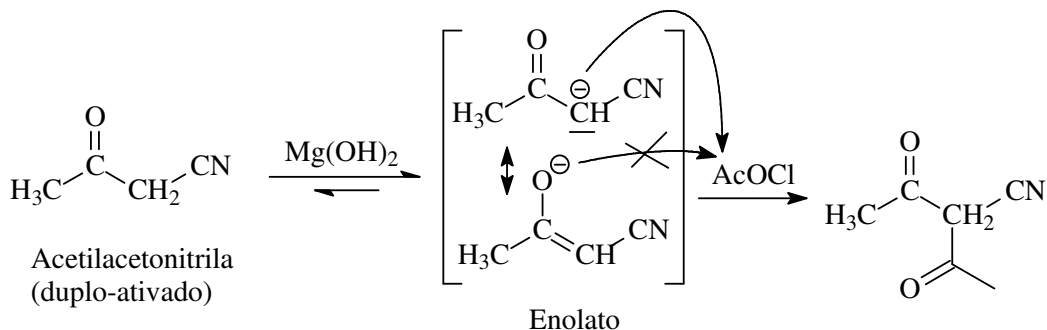
#### 11) Compostos carbonílicos duplamente ativados

**a)** A expressão "Condensação de *Knoevenagel*" se refere, em quase todas as bibliografias, a uma condensação carbonílica onde um dos componentes, o pseudo-ácido, é um composto duplamente ativado, quer dizer, tem um grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), rodeado por dois grupos retiradores de elétrons.

**b)** De maneira análoga à condensação de *Knoevenagel* com o éster malônico (ver p. 497) funciona a condensação entre acetoacetato de etila e aldeídos:



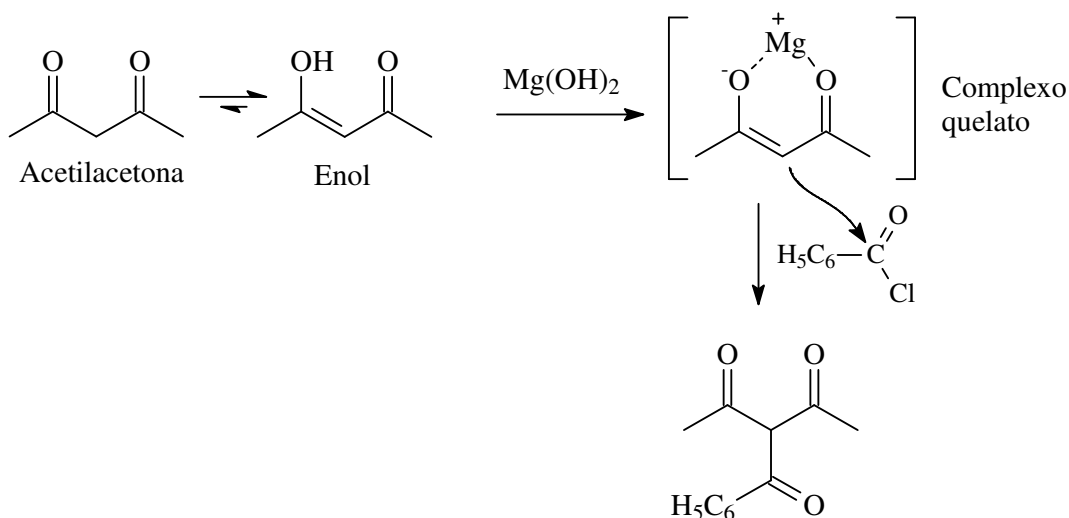
**12)a)** Condensação entre acetilacetoneitrila e cloreto de acila.



**b)** Para bloquear o oxigênio nucleofílico dentro do enolato, usa-se uma base que tem poderes de complexar o oxigênio, mas deixa o carbono negativado livre. Uma base favorável seria um hidróxido cujo metalcátion tem duas ou mais cargas. Estes íons,  $\text{M}^{2+}$  ou  $\text{M}^{3+}$ , têm a qualidade desejada. Compare também a próxima questão.

### 13) Acilação de compostos duplamente ativados

A acetilacetona é um composto com predileção para a forma enólica. Então um ótimo componente metilênico. Só que é bom demais, quer dizer, tem dois centros nucleofílicos que ambos podem condensar com o carbono positivado do cloreto de benzoíla. Portanto, a escolha da base cai num hidróxido cujo cátion tem facilidade de formar complexos quelatos, desta maneira bloquear o oxigênio negativado. O magnésio é um dos metais adequados, Fe(II), Mn(II) e Al(III) são outros. Não são indicados os hidróxidos dos metais alcalinos porque não mostram grande preferência de complexar os oxigênios - centros nucleofílicos duros da acetilacetona.



Além destas bases, podem ser usadas bases orgânicas sendo catalisadores especiais, conforme descrito na nota de rodapé 312, na p. 493.

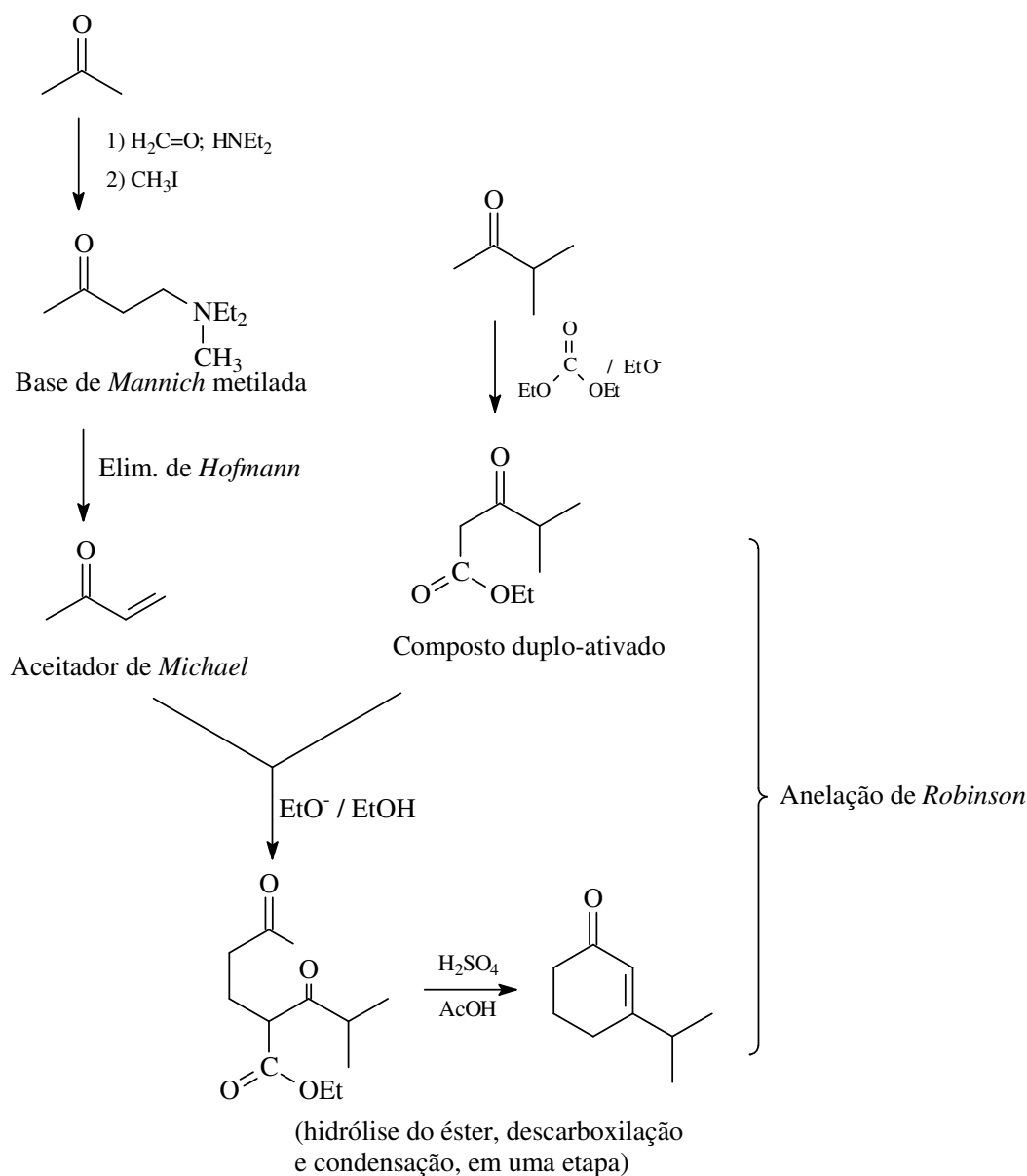
#### 14) Anelação de Robinson (p. 510)

A anelação de *Robinson* é uma extensão da condensação de *Michael* e representa uma importante estratégia para fazer anéis de 6 membros. Especialmente a química dos esteróides aproveitou desta sequência reacional.

É altamente favorável liberar o sistema *Michael*, que se precisa para esta anelação, *in situ*, devido sua alta reatividade. Para este propósito se oferece a base de *Mannich* (ver p. 479). O nucleófilo que ataca o carbono  $\beta$  deste sistema *Michael*, é o ânion de um composto carbonílico duplamente ativado (deve ser duplo ativado, por causa da fácil desprotonação, sem necessidade de aplicar bases muito fortes).

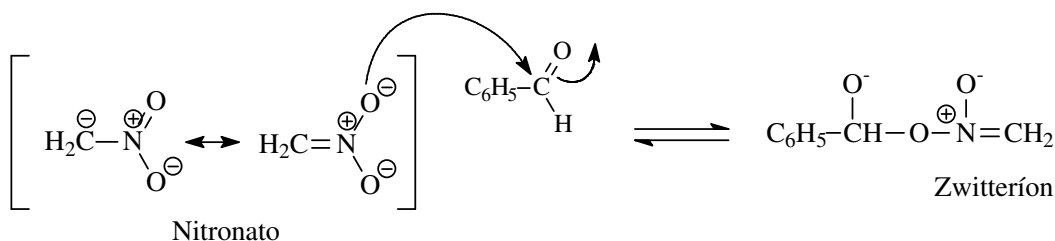
Característica mais marcante do produto da anelação de *Robinson* é uma dupla-ligação  $\text{C}=\text{C}$ , dentro do novo anel e uma função de cetona neste anel. As duas duplas-ligações formam um sistema conjugado,  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  (que representa um novo sistema de *Michael* - com todas as consequências reacionais).

Um exemplo:



Resumindo: a anelação de *Robinson* é uma condensação de *Michael* onde o nucleófilo é feito por um composto carbonílico duplamente ativado. Resulta um composto 1,5-dicarbonilado que pode ser mais uma vez condensado, levando finalmente a um ciclo de 6 membros, com uma dupla-ligação endocíclica.

**15)** Um ataque do oxigênio negativo ao carbono eletrofílico do benzaldeído levará a um composto *zwitteriônico* (isto é, com cargas em átomos, sem jeito de neutralização). Isto seria termodinamicamente desfavorável. Essa etapa - se ocorrer - seria certamente reversível, então qualquer caminho paralelo iria ganhar preferência.



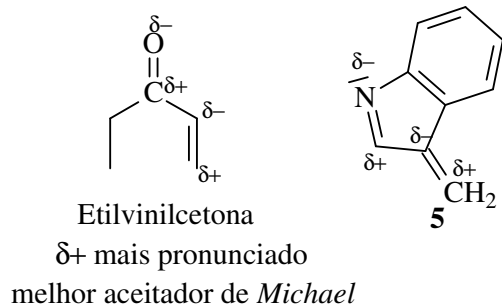
**16)** (Questão mais complexa, incluindo a condensação de *Mannich*, condensação de *Michael* e uma quebra de cetona)

Exemplo de síntese de um composto natural: o aminoácido triptofano

**a)** O composto **5** representa um sistema *Michael*, como já dito. Porém, o carbono em posição exo-cíclico não é tão pobre em elétrons (eletrofílico) quanto, por exemplo, o carbono em uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Isto se dá da maior eletronegatividade do O, em comparação ao N.

Do efeito doador de elétrons pelo anel aromático; note-se que os elétrons  $\pi$  do anel e os elétrons  $\pi$  exocíclicos formam um sistema conjugado de elétrons.

Comparação dos sistemas de *Michael*:

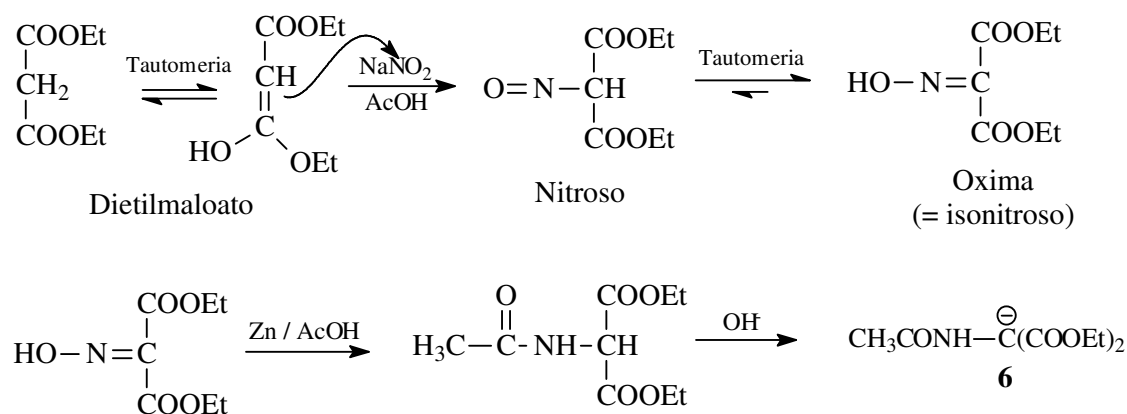


**b)** O composto **6** é o acetaminomalonato de dietila (também chamado de acetamidomalonato de dietila). Pode ser feito a partir do malonato de dietila com nitrito de sódio em ácido acético glacial, a 0 °C. Com o nitrito (ou nitrosil cátion) se tem um reagente com nitrogênio eletrofílico!

Resulta o isonitrosomalonato de dietila (isonitroso também é chamado de oxima, ver p. 384) que, devido à presença do acetato de sódio em alta concentração, está presente como aduto,  $\text{NaOAc} \cdot 3 \text{HO-N}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ <sup>121</sup>. Este pode ser reduzido com zinco em pó em ácido acético/acetanidrido, para o acetaminomalonato<sup>122</sup>.

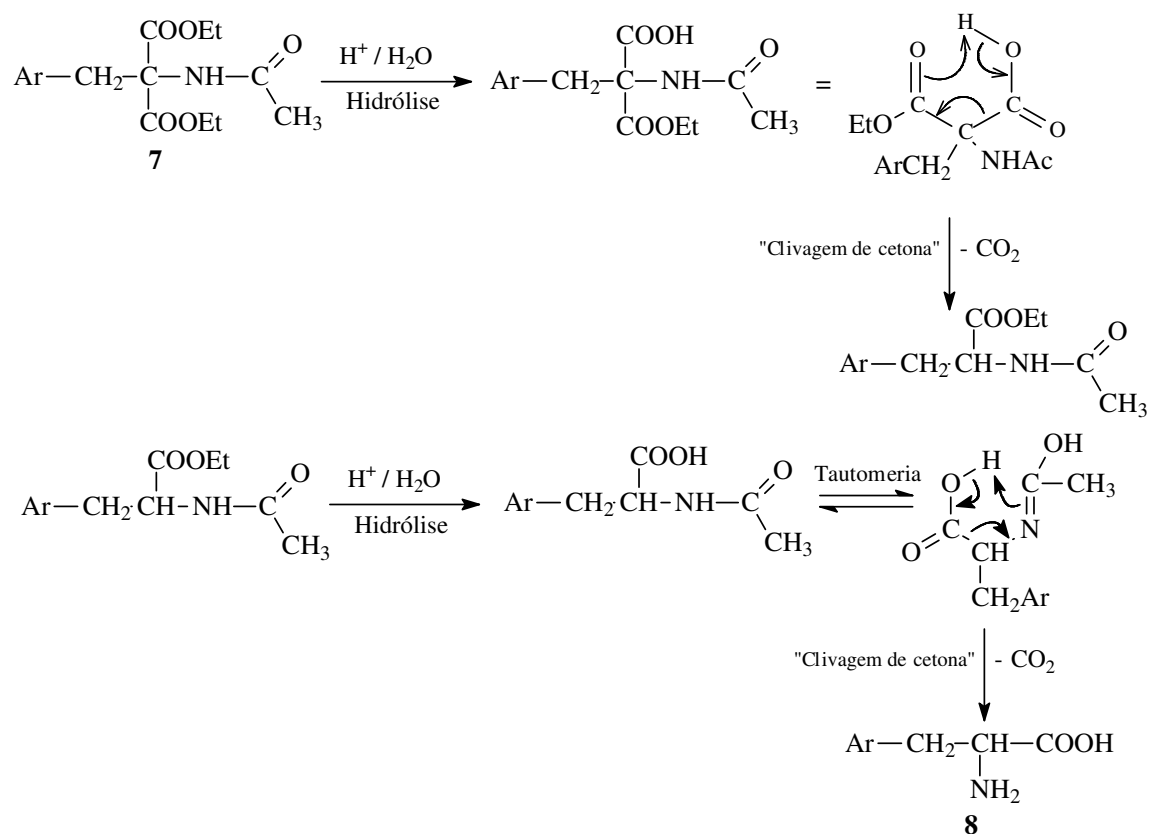
<sup>121</sup> K.N.F. Shaw, Ch. Nolan, J.Org.Chem. **22** (1957) 1668.

<sup>122</sup> Etapa da redução, ver M. Vignau, Bull.Soc.Chim. France **1952**, 638.



Note-se que acetamidomalonato é um sinton versátil na síntese orgânica.

c) Uma descarboxilação de compostos 1,3-bifuncionais (= "quebra de cetona", p. 446), requer em primeira linha de um grupo carboxila livre que tenha em posição  $\beta$  um grupo carbonila ou carboxila. O processo da descarboxilação mesmo pode ser visto como processo eletrocíclico, portanto especialmente fácil. Na etapa  $7 \rightarrow 8$  têm-se duas sequências de hidrólise/descarboxilação.



### 3 Planejamento, estratégias preparativas e retrosíntese

Este capítulo é uma apresentação breve de um assunto importante, conhecimento indispensável para o químico pro-ativo. Em todos os capítulos anteriores o foco foi nas técnicas preparativas: como efetuar certa transformação química e como aumentar o rendimento. Aqui, neste capítulo, o objetivo é outro: a escolha do caminho preparativo. Embora os dois assuntos são de importância para o sucesso do produto final, temos que admitir que, na hierarquia empresarial, o propósito estratégico deste capítulo fica acima da tarefa executiva. Inegavelmente, o planejamento e questões estratégicas são assunto do gerente, a não ser da chefia. Por outro lado, o que marca um bom laboratorista não é somente a capacidade de executar reações, mas também mostrar uma visão mais generalista do que ele faz no dia a dia. Portanto, o assunto deste capítulo é igualmente importante, para todos que se dedicam à síntese orgânica.

Porém, a forma resumida desta apresentação é certamente insuficiente para dominar os conceitos estratégicos e a ferramenta da retrosíntese. Uma discussão profunda, inclusive os exercícios necessários, se encontram na literatura indicada <sup>123</sup>. Este texto deve apenas dar uma introdução e despertar o interesse, incentivando o leitor para abrir os livros indicados.

#### 3.1 Planejamento da síntese

Antes de pensar em planejamento de síntese, procuramos informações em basicamente 5 assuntos:

1. Um entendimento dos mecanismos das reações a serem aplicadas.
2. Um consolidado conhecimento das reações clássicas; é bastante vantajoso conhecer também os refinamentos destas reações que foram elaborados nos últimos anos, porém não é essencial para conseguir o planejamento.
3. Uma noção da estereoquímica das reações a serem aplicadas.
4. Noções sobre os métodos de purificação que se oferecem a certo composto (intermediário).
5. Uma noção dos compostos que são prontamente disponíveis.

Os itens 1 a 3, espera-se de coração, o leitor adquire ao longo da leitura deste livro. O item 4 se obtém, aos poucos e com muita paciência, no laboratório (enquanto esperar que uma amostra de mistura desça em uma coluna preparativa de sílica....).

O item 5 será comentado a seguir.

Em geral o químico preparativo tem a tarefa de preparar um definido produto, enquanto ele tem escolha "livre" no material de partida e também no caminho como chegar à molécula-

---

<sup>123</sup>S. Warren, Organic Synthesis - The Disconnection Approach, Wiley Chichester 1992 (texto introdutório altamente recomendado; com livro de exercícios);

Suplemento: S. Warren, Designing Organic Synthesis - A Programmed Introduction to the Synthon Approach, Wiley Chichester 1992.

Livro de exercícios: S. Warren, Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach, Wiley Chichester 1992

Leitura mais aprofundada sobre o conceito da retrosíntese:

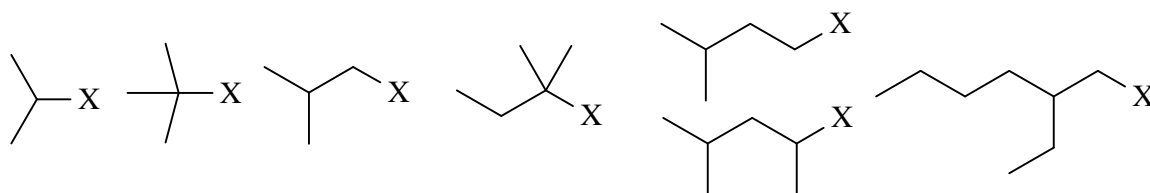
E.J. Corey, X.M. Chelg, The Logic of Chemical Synthesis, Wiley New York 2003 (obra bastante detalhada).

alvo. A palavra *livre* está em aspas porque depende muito da disponibilidade e do preço das substâncias básicas. Para termos uma noção do que é considerado básico e relativamente barato, recomenda-se usar um catálogo de fornecedor de química fina. Especialmente o da *Merck*<sup>®</sup> e da *Sigma-Aldrich*<sup>®</sup> fornecem informações altamente importantes: além do valor e da embalagem, contém os dados físicos mais importantes da substância, tais como ponto de fusão (m.p.), ponto de ebulição (b.p.), índice de refração ( $n_D^{20}$ ), além de recomendações (frases *R* e *S*) do manuseio e toxicidade da substância.

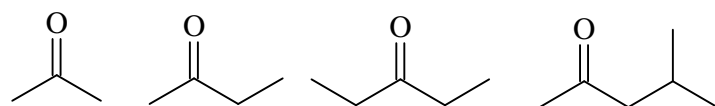
Segue uma lista com alguns materiais de partida que podem ser levados em consideração. Logicamente, está longe de ser completa.

Todos os alifáticos de cadeia carbônica linear, de C1 a C8. O grupo funcional, situado no carbono C1, pode ser um álcool, haleto, ácido carboxílico, aldeído ou uma amina.

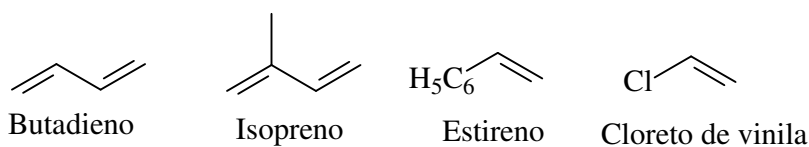
Compostos alifáticos de cadeia ramificada, com os grupos funcionais mencionados acima, é possível achar com os seguintes esqueletos carbônicos:



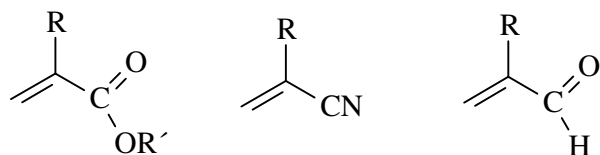
As seguintes cetonas:



Compostos vinílicos, principalmente usados em polimerizações:



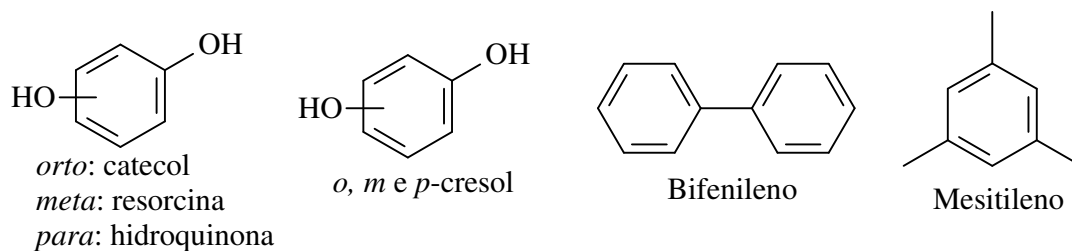
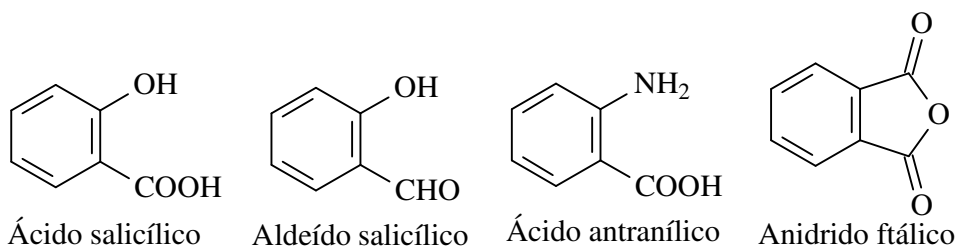
Acrilatos ( $R = H$ ) e metacrilatos ( $R = CH_3$ ), isto é, os derivados do ácido acrílico e metacrílico:



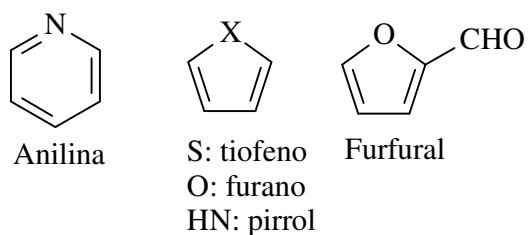
Compostos aromáticos: todos os monofuncionais.

Os seguintes aromáticos bifuncionais:



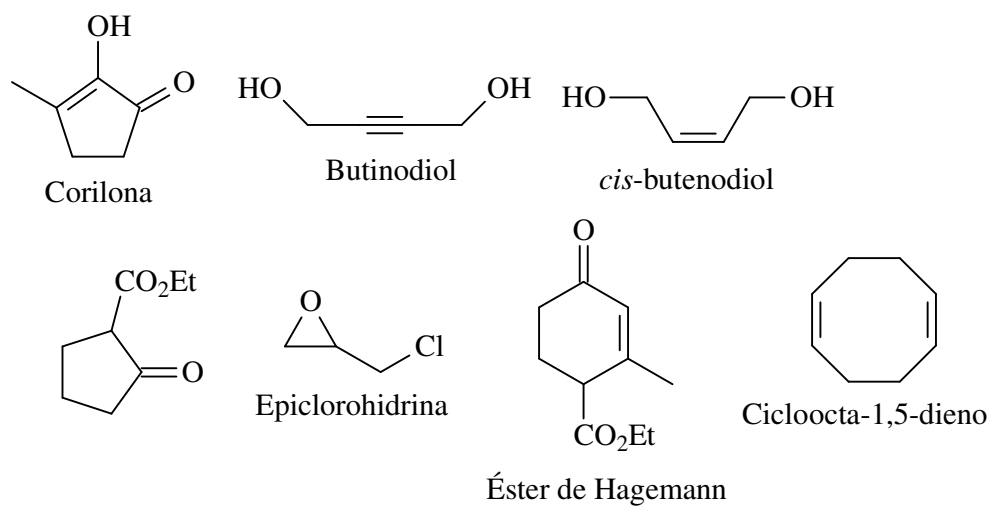


## Heteroaromáticos:



## Outros compostos, multifuncionais ou alicíclicos:


Todos os mono-alcoóis e cetonas alicíclicos, de C4 a C8. Além destes, são disponíveis:



Esses poucos exemplos devem ilustrar que nem sempre suspeitamos um composto ser material de partida, barato e acessível. Alguns destes são produzidos em toneladas, com destino em uma síntese industrial, outros são obtidos em somente uma etapa, às vezes com ajuda de catalisadores especiais, a partir do petróleo ou carvão. Mais outros, por exemplo, o furfural, é um produto da pirólise de madeira, então um produto barato a partir de material biológico. Portanto, sempre vale a pena buscar um possível material de partida em um dos catálogos conforme indicada acima ou na revista "*Química e Derivados*" e suas edições especiais que contêm as listas dos fornecedores.

#### Definições úteis no planejamento de síntese.

*Tabela 13. Resumo das expressões utilizadas na retrosíntese e no planejamento.*

Expressão em português	Expressão em inglês	Explicação
Molécula alvo	Target Molecule (TM)	Molécula que se pretende obter.
Retrossíntese ou Análise retrosintética (símbolo: $\Leftarrow$ )	Disconnection approach ou retro-synthesis	Processo de desfazer a TM, quebrando-a em partes menores até alcançar um material de partida reconhecível.
Material de partida	Starting Material (SM) ou Reagent	Substância química, disponível no seu almoxarifado em quantidades suficientes, com grau de pureza satisfatório. É o produto da análise retrosintética.
Desconexão (símbolo:  )	Disconnection	Desfazer uma ligação carbono-carbono na TM, para verificar se ela fornece um par de síntons e, finalmente, reagentes acessíveis.
Interconversão de grupos funcionais	Functional Group Interconversion (FGI) <sup>124</sup>	Transformação de um grupo funcional da TM em um outro grupo, sob a condição de fornecer um intermediário acessível.
Reconexão	Reconnection ou Functional Group Addition (FGA)	Introdução de um grupo funcional adicional que promove a reatividade de um carbono ou fragmento, mas que não consta da TM. Introdução de um grupo ativador (que é oposto do grupo protetor, compare p. 493).
Síntons	Synthons	Fragmentos conceituais que se originam da desconexão da TM; síntons são partículas hipotéticas que não existem nesta forma, pois geralmente carregam cargas <sup>125</sup> .

<sup>124</sup> J.J. Li, E.J. Corey, Name reactions for functional group transformations, Wiley New York 2007.

Os FGIs mais convenientes, usados na síntese de aromáticos, são apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, na p. **Erro! Indicador não definido.**

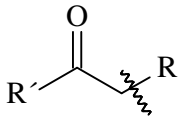
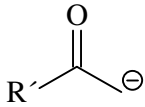
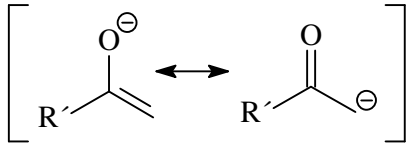
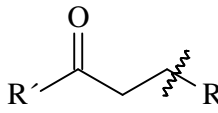
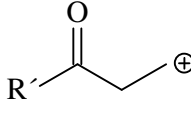
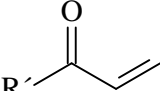
<sup>125</sup> Existem também síntons radicais, porém esta consideração é avançada e deve ser estudada na literatura especial.

Equivalente sintético ou simplesmente Reagente.	Synthetic equivalent	Composto (real) que reage no mesmo sentido de um sinton (hipotético).
---	----------------------	---

Para deixar mais claro qual a diferença entre **sinton** e **equivalente sintético**, sejam referidas algumas desconexões bastante comuns na retrosíntese, exemplificadas em alcoóis e cetonas. Note-se que todos os sintons têm cargas, enquanto os equivalentes sintéticos apenas têm ligações polarizadas (maiores explicações sobre as polarizações, ver p. 549):

Tabela 14. Os mais importantes sintons e seus equivalentes sintéticos.

No.	TM $\Rightarrow$	Sintons	Equivalentes sintéticos
1	<p>Álcool terciário</p>	$R^-$ ; R = Alquila	RMgX, RLi, $R_2CuLi$ ; $R_2Cd$ , todos os organometálicos (p. 661)
		<p>(sinton natural)</p>	
2	<p>Álcool secundário</p>	$R^-$ ; R = Alquila	RMgX, RLi, $R_2CuLi$ ; $R_2Cd$ , todos os organometálicos
		<p>(sinton não-natural)</p>	<p>Epóxido</p>
3	<p>Cetona</p>	$R^-$ ; R = Alquila	RMgX, RLi, $R_2CuLi$ ; $R_2Cd$ .
		<p>(sinton natural)</p>	<p><math>R'-C(=O)-X</math>, com X = Cl, OEt, OAc,... (p. 424)</p>
4	<p>Cetona</p>	$R^-$ ; R = Alquila	RMgX, RLi, $R_2CuLi$ ; $R_2Cd$ , todos os organometálicos
		<p>(sinton não-natural)</p>	<p><math>\beta</math>-bromohidrina (Reformatsky p. 379; reação halofórmio p. 409); produção/reatividade problemática.</p>
	Alternativa:	$R^+$ ; R = Alquila	R-X, com X = Cl, Br, I, OTs, OTf, OMs (p. 32)

	 <p>Cetona</p>	 <p>(sínthon natural)</p>	 <p>Enolato (p. 384); composto com grupo metileno duplamente ativado (p. 489)</p>
5	 <p>Cetona</p>	<p>R' ; R = Alquila</p>  <p>(sínthon natural)</p>	<p>RMgX, RLi, R<sub>2</sub>CuLi; R<sub>2</sub>Cd, todos os organometálicos.</p>  <p>Sistema <i>Michael</i> (p. 502)</p>

A primeira desconexão é feita no mesmo carbono onde se tem o grupo funcional, no caso o grupo hidroxila. Portanto, este tipo de desconexão é referido como (1,1). Já no segundo exemplo o álcool é quebrado em posição 2 ao grupo hidroxila, então temos uma desconexão (1,2). A cetona do terceiro exemplo é quebrada no carbono 1, então temos uma desconexão (1,1). No último exemplo temos uma desconexão de uma cetona entre C3 e C4, então é denominada de desconexão (1,3).

Para as expressões "natural" e "não-natural", ver mais embaixo (p. 549).

Da tabela acima podemos ver que não há um único jeito de desconectar. Além de escolher a posição onde quebrar o esqueleto carbônico, o exemplo 4 demonstrou que até na distribuição das cargas nos síntons podemos variar. Note, porém, que nem todo sínthon tem um equivalente sintético praticamente viável.

Quase sempre se oferecem alternativas na desconexão de uma TM que levam a síntons e, finalmente, a equivalentes sintéticos totalmente diferentes. Além disso, o grupo funcional pode mudar durante a retrossíntese - até o estado de oxidação dos carbonos envolvidos pode mudar, desde que se conhece uma reação redox de fácil execução. O que não pode ser diferente, em sínthon e equivalente sintético, é o número de carbonos, a posição do grupo funcional e a estrutura do esqueleto carbônico.

### 3.2 Estratégias de síntese

Quais são os critérios, na hora de escolher o local da desconexão dentro da TM?

Em princípio podemos resumir em seis pontos:

1. A desconexão deve fornecer a maior simplificação.
2. Aproveitar da simetria, observada dentro da TM.
3. Aplicar somente etapas confiáveis, sínteses com altos rendimentos.
4. Respeitar as polaridades dos síntons que se escondem nos equivalentes sintéticos como polaridades latentes.
5. Em sínteses que requerem várias etapas, o grupo funcional mais reativo deve ser introduzido pelo último.

6. Produzir material de partida disponível em quantidade e qualidade suficiente, além de ser barato.

O último ponto já foi esclarecido no cap. 7.1, os demais pontos sejam explicados, através de exemplos, a seguir.

### Simplificação por desconexão

Isto geralmente se alcança ao quebrar bem no meio da molécula; desta maneira resultam dois fragmentos de tamanhos parecidos e de tamanhos médios.

Também se obtém esqueletos mais simples ao desconectar em pontos de maior ramificação, isto é, perto de carbonos terciários ou até quaternários.

Quando a TM tem uma parte aromática, então é sempre uma boa idéia pensar em desconectar o anel da cadeia lateral.

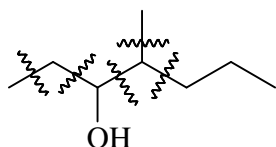
Um fato que parece estranho para o iniciante da técnica de desconexão, é que uma dupla-ligação C=C é mais fácil de desconectar do que uma ligação C-C simples (ao contrário que nos sabemos das estabilidades termodinâmicas destas ligações).

Portanto, lembre-se: a retrossíntese (um procedimento puramente teórico) não tem nada a ver com a reação reversa (que realmente existe)!

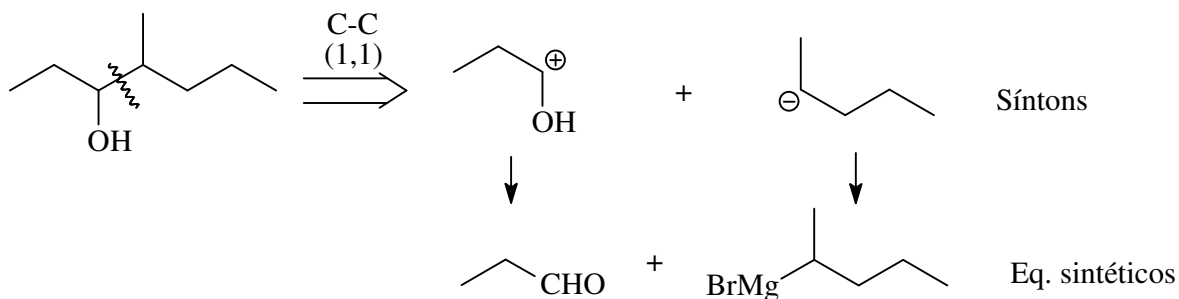
Um outro argumento para a desconexão no meio da TM é a facilidade de planejar uma rota convergente (ver p. 563).

### Exemplos:

Onde desconectar o seguinte álcool? Todas as cinco desconexões indicadas são realizáveis, mas nem todas trazem uma grande simplificação.

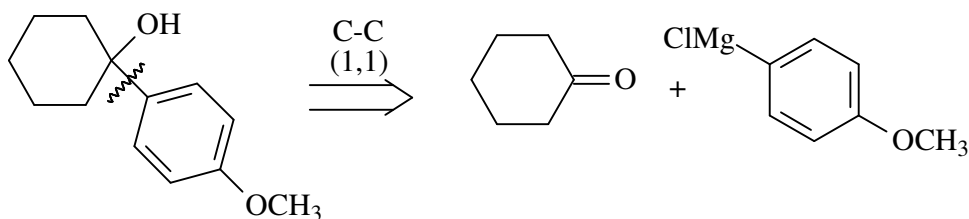


Neste caso é recomendado desconectar a ligação entre os carbonos mais ramificados. Além disso, deve ser uma ligação que separa a TM mais ou menos no meio - e não picar um pedacinho na extremidade. Então:

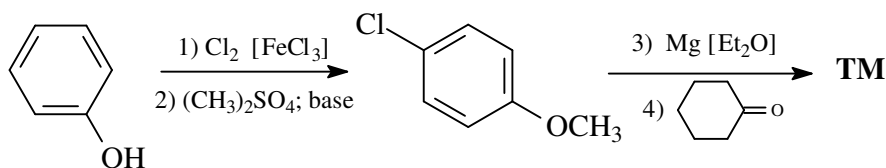


A síntese é uma reação de *Grignard* em uma etapa.

Igualmente evidente é o local da desconexão na seguinte molécula:



A síntese é de quatro etapas:

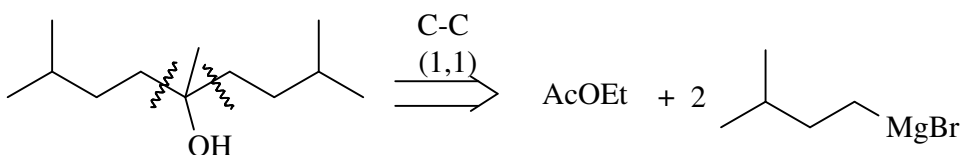


#### Vantagem de produzir um produto simétrico

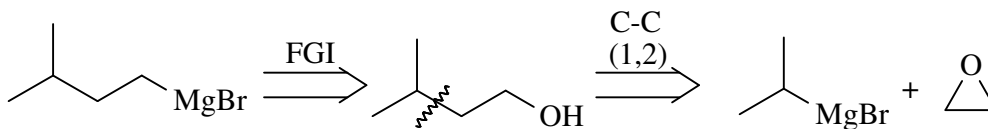
A simetria observada dentro da TM não deve ser reduzida pela desconexão. Quer dizer que deveríamos produzir fragmentos igualmente simétricos, a não ser idênticos. Isto tem a vantagem de não correr perigo de desvios reacionais, porque nestes casos sempre se tem pelo menos um dos reagentes que seja bifuncional.

#### Exemplos:

O seguinte álcool é altamente simétrico. Portanto, tentamos desconectar e manter essa alta simetria:

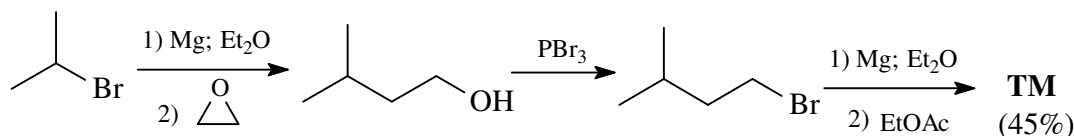


O reagente de *Grignard* que resulta desta desconexão não é comercial, portanto temos que desconectar mais uma vez. Proposta: reduzir o cloreto ao álcool, depois desconectar no carbono mais ramificado. Como isto é uma desconexão em posição 2 ao grupo funcional, então aproveitamos da reatividade especial do oxirano.

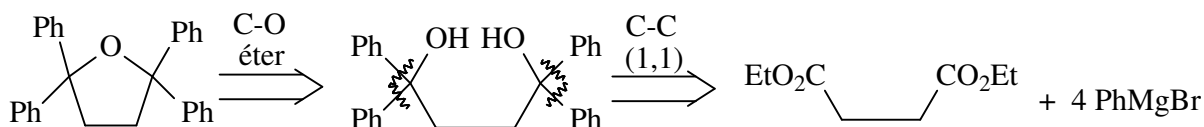


A síntese pode então ser feita em 5 etapas <sup>126</sup>:

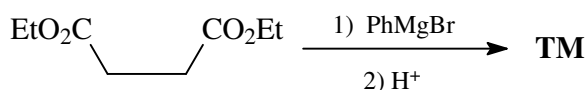
<sup>126</sup> V. Grignard, Ann.Chim. (Paris) **24** (1901) 475.



Um outro exemplo é uma TM alicíclica, derivado do THF. Trata-se de um éter que pode ser o produto da condensação de um diol altamente simétrico:



A síntese requer apenas duas etapas:



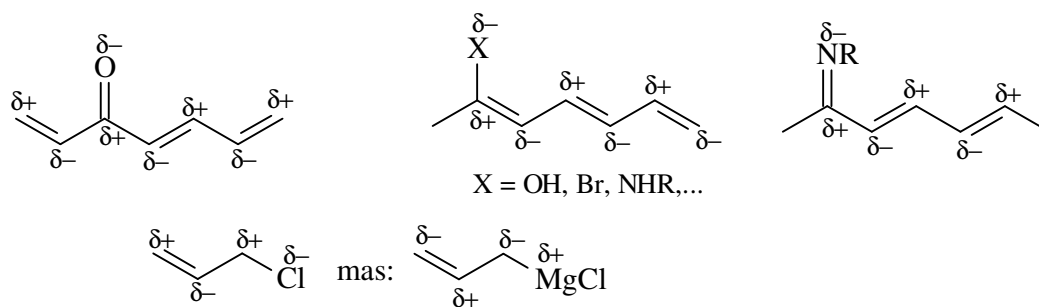
#### Visar etapas de síntese de altos rendimentos.

Este ponto é certamente o mais difícil a ser previsto. É bastante trabalhoso, a não ser impossível, achar todas as condições ótimas para a reação na literatura. Além disso, podemos ver os rendimentos indicados lá como limite superior. Quem pensa em superar um rendimento, indicado na literatura por um pesquisador especialista com profunda experiência prática nesta reação, está sonhando. Além disso, temos inúmeros exemplos de reações que funcionam no papel, mas na prática fornecem um produto totalmente diferente ou uma mistura feia de produtos paralelos (ver último exemplo dado no parágrafo 2.2.5). Afinal, temos que encorajar e tentar.

Certa segurança ganhamos, todavia, ao elaborar duas rotas diferentes. Desta maneira podemos descartar aquela rota cuja tentativa não funcionou.

#### Polaridade latente natural e inversão da polarização.

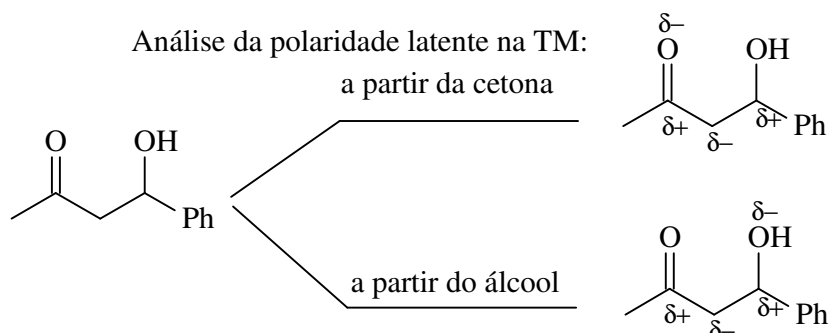
Na discussão dos sistemas com elétrons  $\pi$  conjugados (gráficos na p. 307 e p. 502) se evidenciou uma alteração bem regular entre carbonos positivados e negativados. Isto foi explicado com o longo alcance do efeito mesomérico (efeito **M**) que se propaga ao longo de todo o sistema conjugado. Nos seguintes exemplos este fato seja repetido:



Podemos ampliar esta observação e incluir carbonos  $\text{sp}^3$ , com a finalidade de explicar a facilidade de produzir TMs, a partir de fragmentos que já tenham as polaridades favoráveis, a serem simplesmente transcritas na TM. Esse conceito é denominado **polaridade latente**.

No capítulo 6 pode-se verificar que a maioria das condensações forneceu moléculas 1,3-bifuncionais, muitas destes são 1,3-dicarboniladas. Significa que, quando acharmos os grupos funcionais na relação 1,3 dentro da TM, a química das condensações carbonílicas disponibiliza um prato cheio para o químico preparativo.

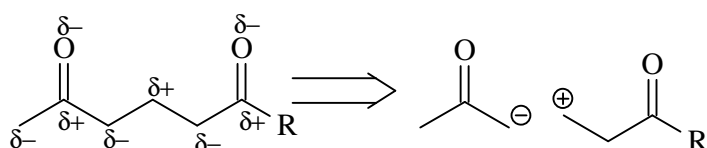
Um exemplo:



Essa análise da polaridade levou ao mesmo resultado, não importa qual grupo funcional foi escolhido como ponto de partida. Análises com essa evidência são conhecidas como **sintonia da polaridade**.

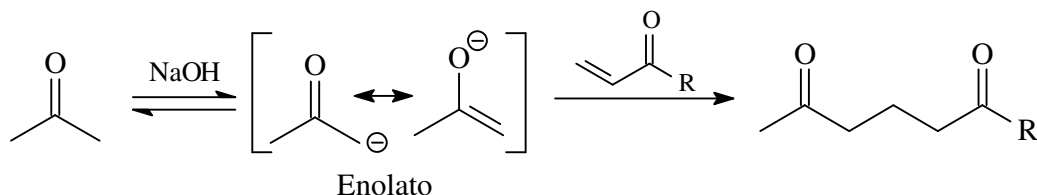
Igualmente consoante é a polaridade dentro do TM 1,5-bifuncional.

Um exemplo:



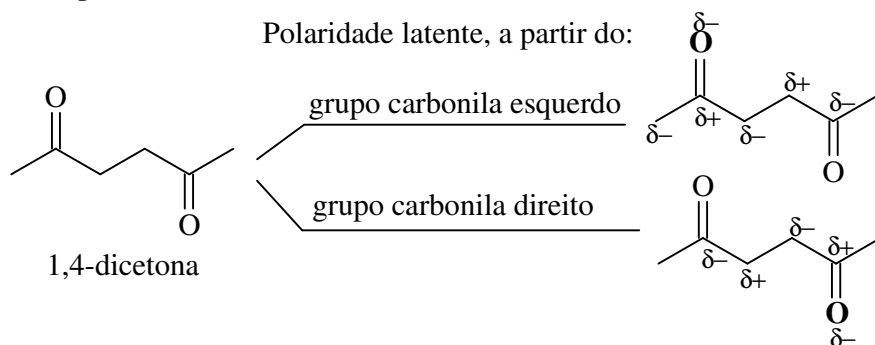
Identificamos um sistema *Michael* que é atacado por um carbono nucleofílico (p. 507).





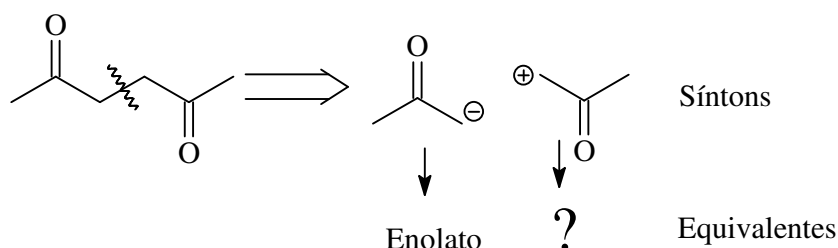
A desconexão de compostos 1,3 e 1,5-bifuncionais é bem óbvia, porque podemos formular dois síntons na sua polaridade natural. Raros, por outro lado, são os métodos que levam a compostos 1,2 e 1,4-bifuncionais, porque nestes casos produzimos pelo menos um sínton de polaridade não-natural. A polaridade natural de equivalentes sintéticos já foi apresentada em diferentes lugares: em haletos, alcoóis, aminas (p. 10), sais de amônio (p. 350), compostos com grupo carbonila (p. 440) e finalmente em compostos com sistema de elétrons  $\pi$  conjugados, onde uma das duplas-ligações é uma ligação de polaridade permanente, conforme mostrado no início deste parágrafo.

#### Exemplo:



É evidente que aqui se sobrepõem **polaridades dissonantes**. Qualquer desconexão finaliza em um sínton de polaridade errada - independente do local da desconexão.

Desconectamos, por exemplo, no meio:

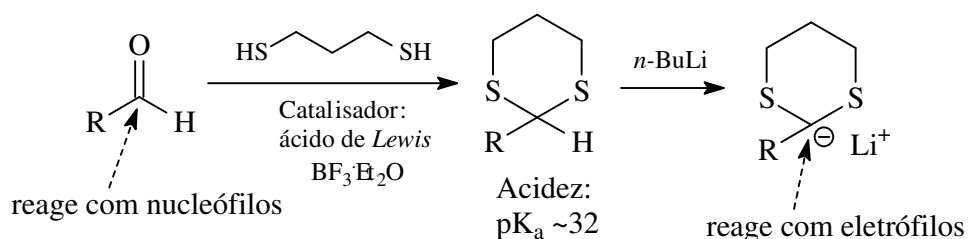


Fazer o quê, quando não achamos equivalente de polaridade natural para o sínton da nossa desconexão? A resposta é: manipular a polarização latente, através de um grupo funcional auxiliar que altamente polariza a ligação com o carbono cuja polaridade deu errada. Este grupo pode ser, de um lado, um elemento bastante eletronegativo, então retirador de elétrons (ingês: electron withdrawing group, EWG). Por outro lado, podemos pensar em metais que todos são mais eletropositivos do que o carbono - entre eles especialmente os

elementos Li, Na, Mg e Al, para mencionar os mais utilizados. No primeiro caso, o carbono da ligação C-X fica positivado, no segundo onde se tem uma ligação C-M, o carbono fica negativado. Outros equivalentes sintéticos importantes, portadores de polarizações não-naturais, são o acetileno (ver as reações no cap. 2.5) e os epóxidos (exemplo 2 dado na Tabela 32 na p. 544).

Um papel estratégico bastante aplicado é a inversão da polarização (pp. 415 e 665), também conhecido como "Umpolung" (do Alemão). Quer dizer que um carbono de polarização positiva ganha, através de uma reação estabelecida, um vizinho eletropositivo e muda assim sua polarização para negativado. O exemplo mais famoso é a metalação, a reação-base de preparo do reagente de *Grignard* (p. 415).

Mas também a polarização  $\delta+$  no carbono do grupo carbonila pode ser transformada em um carbono negativado. A estratégia foi estabelecida por *Corey* e *Seebach* (observe a semelhança com a redução de *Mozingo*, p. 594):



Este procedimento parece bastante forçado - e na verdade é forçado. Portanto, podemos falar de sorte que temos reagentes (equivalentes) especiais que já têm a polaridade desejada ou aqueles que podem ser transformados, via FGI, em síntons da polaridade necessária. Na tabela a seguir são listados os equivalentes sintéticos não-naturais mais frequentemente usados.

Tabela 15. *Equivalentes para síntons de polaridade não-natural:*

Sínton não-natural	Equivalente sintético	Acesso ao equivalente /comentários
	 Epóxido (p. 215) ou $\beta$ -bromoidrina (p. 156)	O epóxido é mais usado porque é o equivalente mais reativo. Sua preparação é fácil e segura, a partir do alqueno.
	 ou	O primeiro equivalente é adequado para reações em ambiente ácido, o segundo em ambiente básico.
	<p>ou:</p>	As propriedades e a síntese do viniléter, ver pp. 181, 390 e 483. Uma propriedade que importa neste contexto é a sua acidez que é ligeiramente acima dos hidrocarbonetos, então pode ser desprotonado com butilítio ou fenilítio. Já a desprotonação do acetileno ( $pK_a \approx 25$ ) não requer bases tão fortes, então pode-se usar LDA, por exemplo (nota de rodapé 297).
	 + <i>n</i> -BuLi	Estratégia de <i>Corey-Seebach</i> (ver texto acima).
	 ou: $H_3C-NO_2$ + base	A primeira alternativa é uma variação de <i>Corey-Seebach</i> ; a segunda é uma ampliação da reação de <i>Nef</i> (p. 519)
		A cianidrina livre é bastante frágil, portanto é melhor protegê-la via silição antes da desprotonação. Aplicação: ver condensação de benzoina (p. 449).

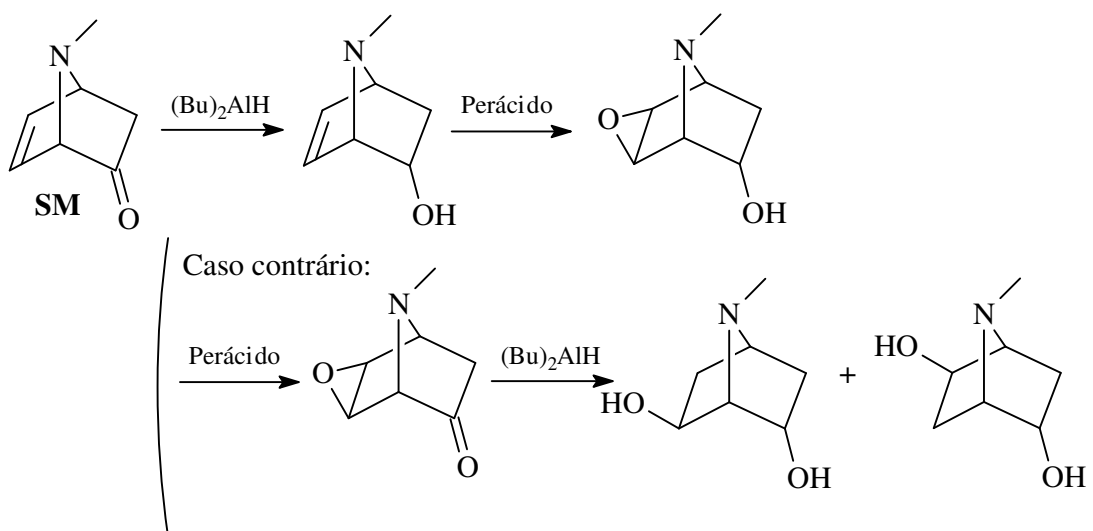
	CN <sup>-</sup>	NaCN (pp. 27 e 362) em solvente polar aprótico.
--	-----------------	---

### Escolha da ordem das etapas, em sínteses multi-etapas

Em sínteses sobre várias etapas, o grupo funcional mais reativo deve ser introduzido pelo último, conforme ponto 5 da lista acima. Caso diferente, as demais etapas operacionais (inclusive as de purificação!) podem danificar este grupo. Isto significa que, na retrossíntese, este grupo reativo deve ser desconectado em primeiro lugar.

Grupos desta categoria são nitro, nitroso, haletos, epóxidos, cloretos de acila, aminas -afinal, a lista é tão extensa quanto a lista daqueles grupos que são considerados robustos. Uma análise profunda das condições, aplicadas em cada uma das etapas subsequentes, é indispensável.

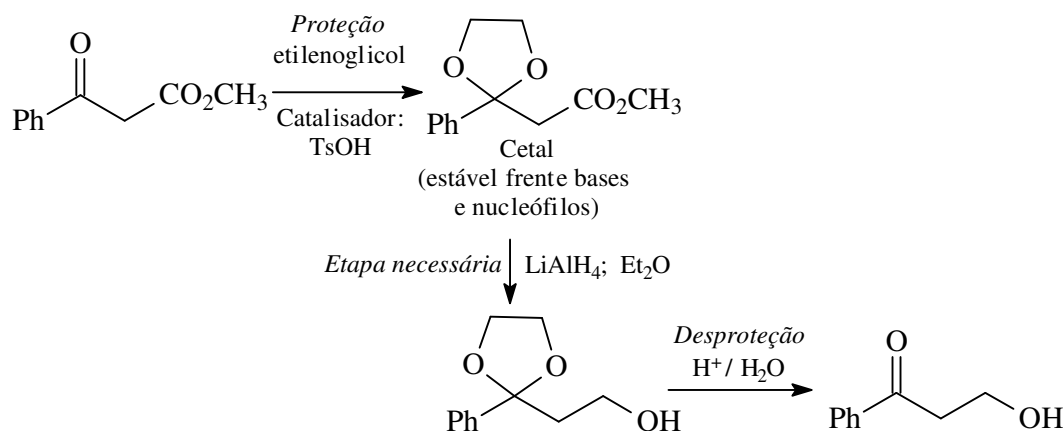
### Um exemplo:



Mas vamos pegar um caso especialmente desfavorável: um grupo sensível esteja presente, já no início da síntese e não queremos perdê-lo <sup>127</sup>. Então precisamos de um método para contornar quaisquer ataques perigosos nele; temos que **mascarar** ou **proteger** este grupo funcional. Significa que, através de uma transformação química reversível, o grupo se torna resistente às condições reacionais subsequentes (reagentes, solventes, temperatura alta, pH,...). Como esta estratégia requer pelo menos três etapas operacionais extras (proteção, remoção do excesso de reagente protetor e desproteção), então fica na segunda linha das nossas opções. Sempre quando pudermos, resolvemos o problema de reações num grupo funcional através da sequência certa dos eventos.

<sup>127</sup> Essa necessidade pode surgir, por exemplo, nas S<sub>E</sub> aromáticos, onde o primeiro substituinte tem certo efeito dirigente ao segundo substituinte (ver p. **Erro! Indicador não definido.**).

Exemplo para proteção de uma cetona, frente um agente redutor (descrição na p. 388):



### 3.2.1 A estratégia da reconexão (FGA)

A reconexão, conforme a tabela na p. 544, tem a finalidade de ativação temporária de um dos equivalentes sintéticos. Esse grupo não consta da TM, então é abstraída durante a rota sintética. Um dos mais famosos exemplos é a dupla ativação do grupo metileno em ácido malônico e seus derivados (p. 493). Logo após ter efetuado a condensação, um dos grupos  $-\text{COOH}$  pode ser facilmente abstraído - uma simples reação térmica chamada de descarboxilação (p. 446).

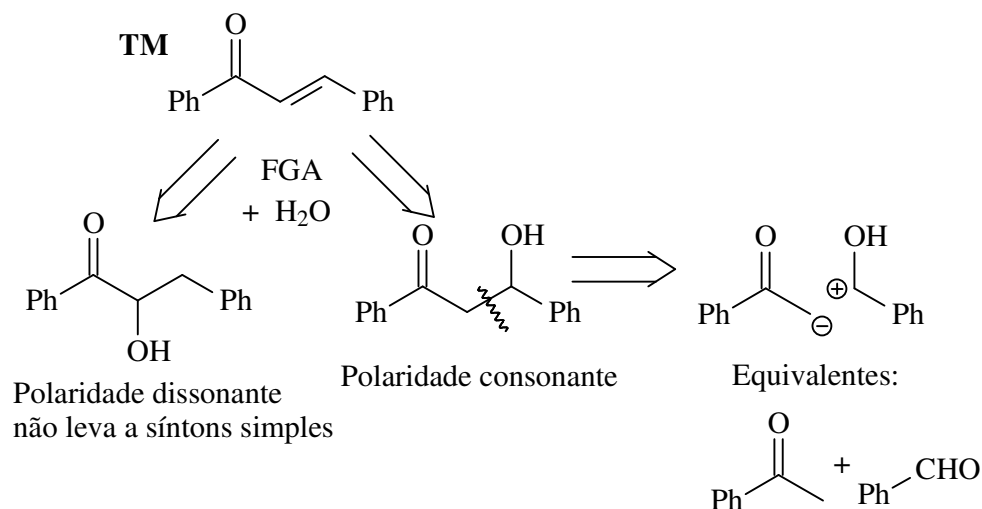
A facilidade com que se removem halogênios de uma molécula (p. 577), também abrem caminho para uma FGA. A desalogenação  $\rightarrow$  hidrogenação seletiva, com catalisador  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$  (p. 581), por exemplo, pode ser feita após ter superada a etapa mais problemática da síntese.

Na discussão das condensações cruzadas (cap. 6.4) foi discutida extensamente a estratégia de estabilizar a forma enólica em um dos participantes, provocando assim uma reatividade elevada como componente pseudo-ácido (= nucleofílico, ver estratégia No. 3, na lista da p. 466). Só para alcançar este propósito foram apresentados 3 métodos, enamina, enoléter e sililenoléter, pp. 479 em seguida).

Uma maneira mais complexa de ativação (e desativação), no caso do formaldeído, foi apresentada com a condensação de *Mannich* (ver p. 475 e questão 7 na p. 523).

Resumindo: o conceito da FGA é aplicar um grupo funcional auxiliar que tem o efeito oposto de um grupo protetor, mencionado no item anterior: ele é **ativador**.

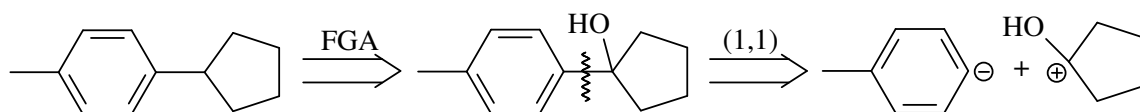
Dois exemplos concretos que devem ilustrar o valor estratégico da reconexão. Admita-se que esta metodologia requer um elevado grau de intuição. A seguinte cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada pode ser transformada em um composto 1,3-bifuncional que pode ser desconectado de maneira padrão:



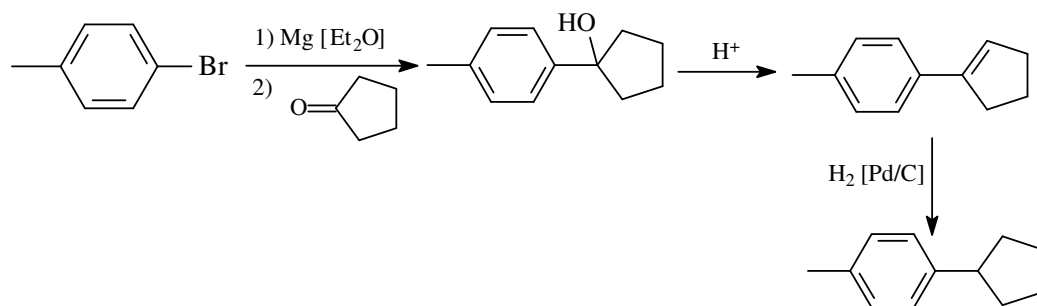
A FGA desta análise revela a necessidade de eliminar água a partir de um aldol. Iso pode ser feito, de maneira especialmente elegante ao aplicar um catalisador ácido, em vez de uma base (o que seria padrão nas condensações). Daí a síntese pode ser feita em apenas uma etapa (ver p. 439).

A estratégia da FGA torna-se até essencial quando a TM não tem grupos funcionais ou apenas grupos aparentemente pouco reativos.

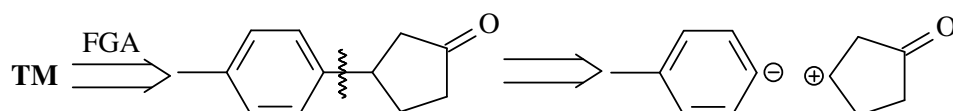
Um exemplo:



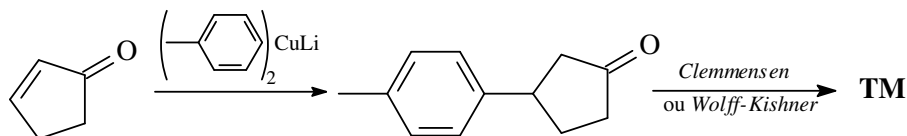
Oferece-se a síntese em 4 etapas:



Podemos pensar em até uma alternativa, baseada na reatividade de sistemas *Michael*:



Na execução desta síntese temos que conferir um caráter mais mole possível ao nucleófilo (estratégia de *Corey-House*, ver p. 504):



### 3.2.2 Resumo das etapas do planeamento por retrosíntese

De forma mais resumida, podemos dividir a retrosíntese em cinco etapas:

1. Identificar todos os grupos funcionais na TM, assim que as posições relativas entre eles.
2. Se houver dificuldades em achar síntons realizáveis, aplicam-se transformações dos grupos funcionais da TM (chamadas de FGI), até que uma desconexão for plausível. Este item inclui oxidação e redução. Em casos excepcionais pode-se acrescentar um grupo funcional auxiliar, para gerar a bifuncionalidade desejada (FGA).  
Geralmente facilita a elaboração da estratégia quando todos os grupos funcionais da TM forem convertidos em funções que contenham somente C, H e O.
3. Desconectar o esqueleto carbônico, pensando somente em reações de condensação clássicas (inclusive as reações organometálicas, tipo *Grignard*; p. 420).

Siga as seguintes regras gerais:

- Pense em desconectar as ligações diretamente nos anéis aromáticos - sejam Ar-C ou Ar-X.
  - Desconectar as ligações C-X é geralmente fácil, especialmente quando a ligação é diretamente num grupo carbonila, isto é, RCO-X.
  - Desconectar C-C da TM 1,2-, 1,3- e 1,4-bifuncional, de modo que resultem dois fragmentos com um grupo funcional cada.
  - Abrir um anel não-aromático (alícíclico) é vantajoso porque as ciclizações são etapas cuja termodinâmica, dentro desta a entropia, sempre é favorável (p. 453); pode-se pensar em ciclização por reação eletrocíclica (tipo *Diels-Alder*, p. 243) ou em condensações carbonílicas intramoleculares (p. 455).
4. Repita a desconexão, se for necessário, até que chegue em material de partida (SM) disponível.
  5. Evite etapas das quais já se sabe que o produto somente pode ser obtido em forma de mistura e/ou de baixa percentagem. Pois, lembra-se de que o químico preparativo gasta apenas uns 30% do seu tempo com a síntese, mas 70% com a purificação!

### 3.2.3 Resumo da execução do trabalho prático

A síntese da TM pode ser resumida igualmente em cinco pontos:

1. Anote (com papel e lápis!) o plano da síntese, simplesmente invertendo a análise retrosintética. Adicione todos os reagentes, temperaturas, catalisadores e tempos de reação, de acordo com o método clássico.

2. Verifique se a ordem das etapas pode ainda ser otimizada; este ponto é especialmente importante quando se têm terceiros grupos funcionais que podem ser danificados pelas condições aplicadas em seguida.
3. Um critério importante em toda síntese multi-etapas é o caráter convergente (p. 563) que pode ser estabelecido pela sequência certa dos eventos. Às vezes é inevitável incluir etapas difíceis; elas devem ser colocadas o mais cedo possível, na cadência da síntese multi-etapas. O oposto vale para etapas que requerem reagentes caros: essas devem ser aplicadas no final da sequência reacional.
4. Verifique se todos os aspectos de quimiosseletividade foram levados em consideração. Temos que excluir a possibilidade de reação em outro local do reagente do que foi intencionada. Caso não houver solução alternativa, podemos pensar em introduzir um grupo protetor.
5. Modificar e otimizar as etapas em casos de falhas inesperadas - que sempre acontecem na prática (informe-se sobre as 'Leis de *Murphy*' que, sem dúvida alguma, regem no laboratório de síntese orgânica!).

Os aspectos estereoquímicos, especialmente a formação do enantiômero certo a partir de um centro pro-quiral, é um assunto avançado que deve ficar reservado à literatura indicada na nota de rodapé 334 na p. 541<sup>128</sup>.

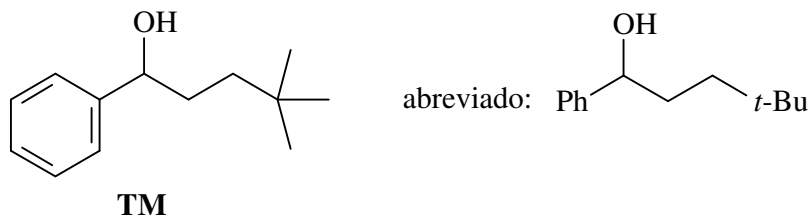
### 3.3 Aplicando o conceito da retrossíntese

Para documentar um pensamento retrossintético, usa-se uma flecha da forma " $\Rightarrow$ "; desconexões são indicadas por uma linha ondulada que corta a TM em dois pedaços.

O "coração" de cada síntese é a construção do esqueleto carbônico da TM, a partir de SM cuja estrutura carbônica é bem mais simples. Mais simples geralmente significa: menor (menos carbonos em total) e menos ramificado (menos carbonos terciários e secundários, em relação aos primários). As condensações carbonílicas e as reações organometálicas do tipo *Grignard* são consideradas as estratégias mais importantes para este fim.

#### 3.3.1 Exemplo de retrossíntese, desenvolvendo caminhos opcionais via condensações

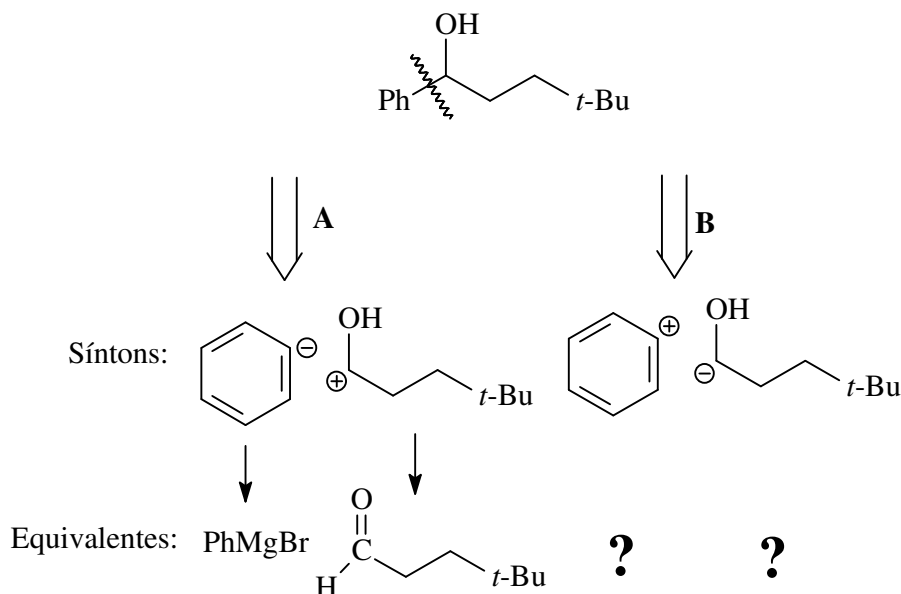
A molécula alvo seja um álcool, da seguinte estrutura:



<sup>128</sup> As ferramentas da síntese estereocontrolada foram apresentadas, de forma resumida, no excuro do cap. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, na p. **Erro! Indicador não definido.** em diante.



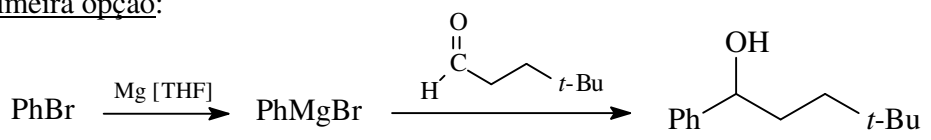
A primeira idéia é desconectar o anel aromático do resto alifático, uma estratégia que quase sempre leva a alguma simplificação razoável e, finalmente, a uma reação química estabelecida.



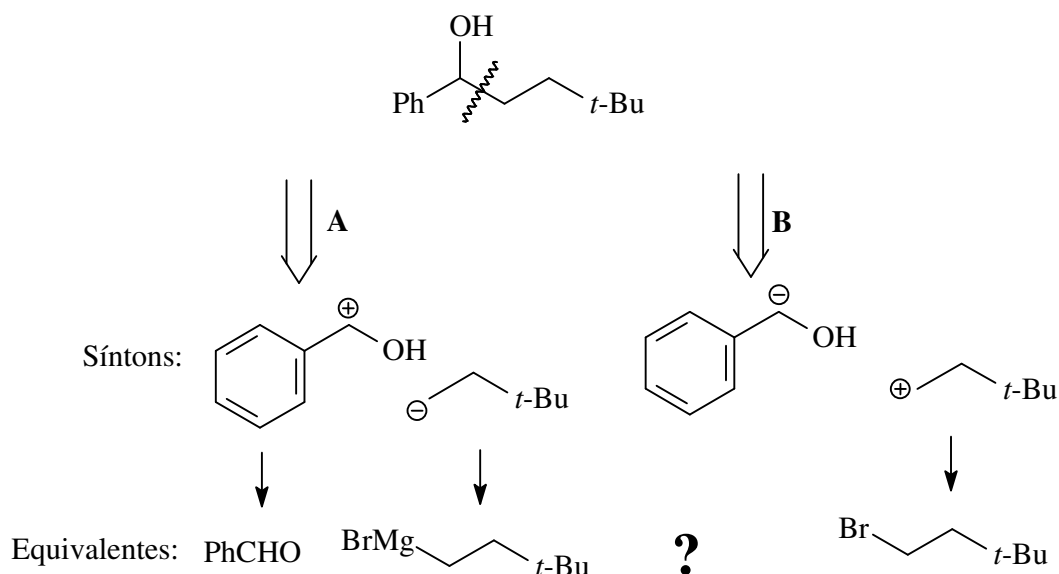
Dos dois possíveis pares de síntons, somente a opção **A** leva a equivalentes sintéticos cuja polaridade é natural. Opção **B**, por outro lado, é difícil de realizar, já que a polaridade dos síntons é contra a natureza dos possíveis equivalentes (o carbono do clorobenzeno, por exemplo, não é suficientemente positivado, para receber um carbânion em virtude de uma  $\text{S}_{\text{N}}2$ ).

Assim, podemos pensar na seguinte síntese:

Primeira opção:



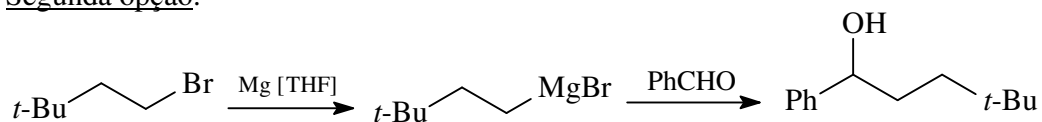
Essa certamente não é a única maneira de desconectar. A segunda, menos óbvia, é a desconexão para um fragmento benzílico:



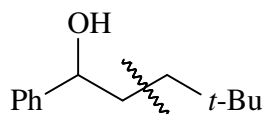
Por meio da distribuição das cargas conforme caminho **B**, temos que lidar com o problema sintético de criar um carbono negativado em posição benzílica - além do mais na vizinhança do grupo hidroxila.

O caminho **A** é realizável, novamente por meio de uma condensação via composto de *Grignard*:

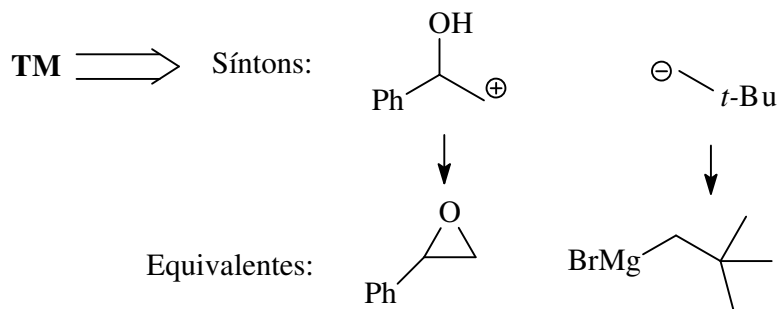
Segunda opção:



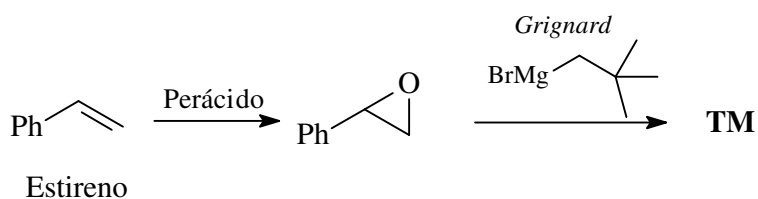
E vamos pensar em mais uma possibilidade de desconectar:



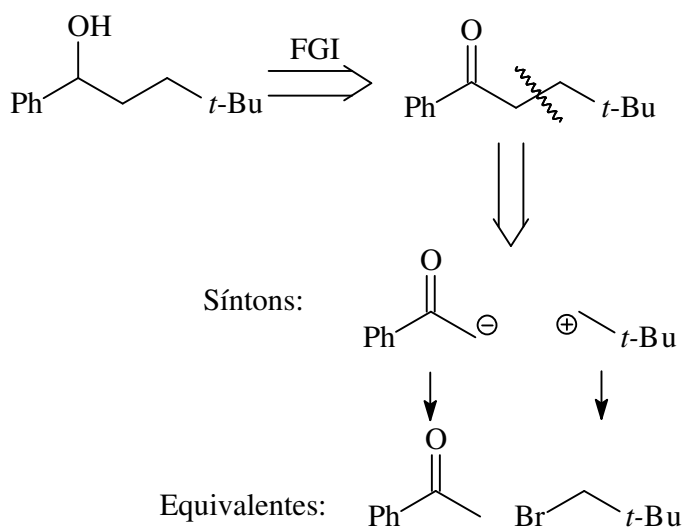
Embora essa desconexão forneça fragmentos bastante desiguais, os reagentes equivalentes são de acesso surpreendentemente fácil:



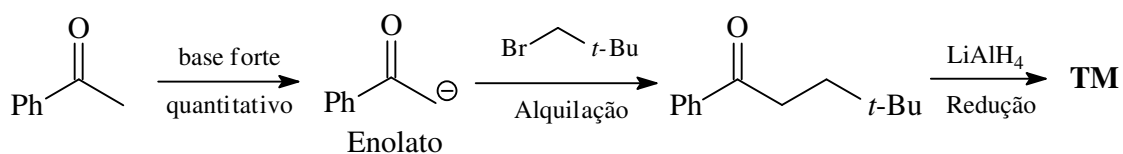
Então se oferece a síntese número 3:



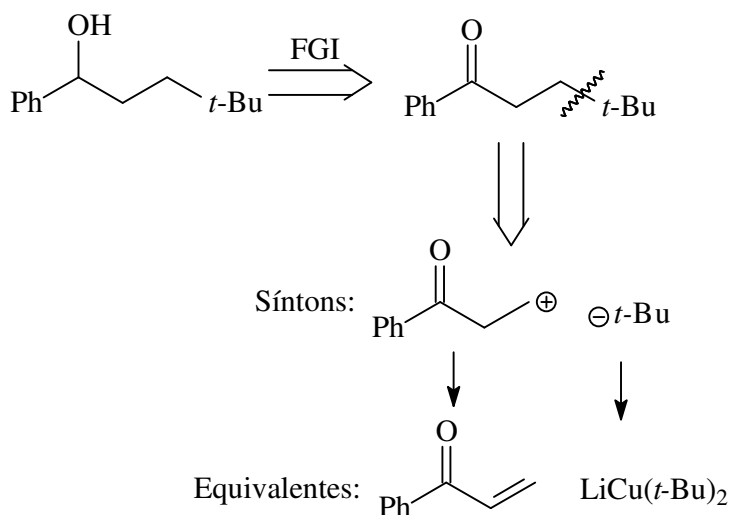
Incluimos também a possibilidade de transformar os grupos funcionais da TM ("FGI"). Daí, chegamos à cetona que evidencia uma nova desconexão razoável: a alquilação de cetonas em posição  $\alpha$  (pp. 480, 482 e 486).



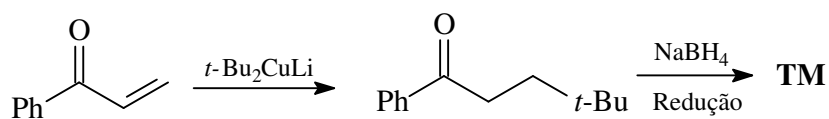
Síntese número 4:



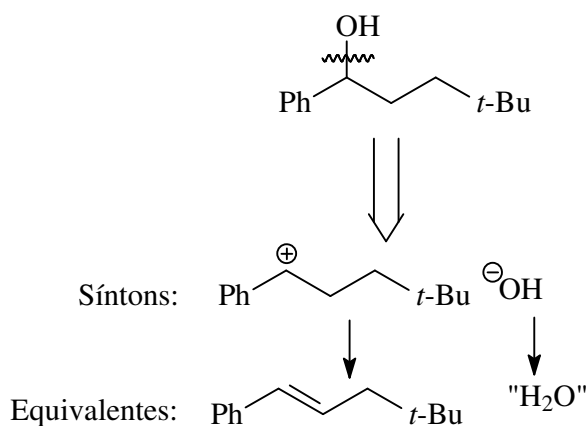
Incluimos a possibilidade de condensação do tipo *Michael* (p. 507), então desconectamos diretamente o grupo *t*-butila. Este grupo tem que atacar como nucleófilo, então deve ter um carbono negativado. Para evitar um ataque no centro duro de oxigênio, então escolhemos o reagente de *Corey-House*, por sua vez mole e afim à posição  $\beta$  da etilfenilcetona.



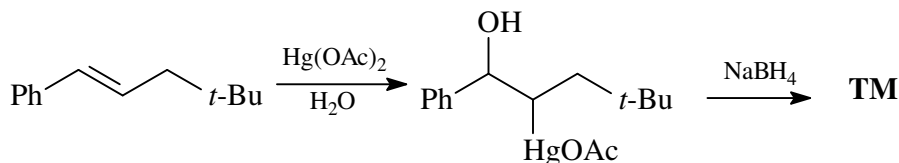
Resulta a síntese da opção número 5:



Uma sexta possibilidade fica em segunda linha porque não fornece um SM de acesso barato. Mesmo assim, consideramos a desconexão do heteroátomo como possível caminho:



A adição de água à dupla-ligação  $\text{C}=\text{C}$ , para fornecer um álcool no sentido *Markownikov*, requer da catálise de mercúrio (ver p. 153):

Opção 6:

Pode-se ver que vale a pena refletir sobre alternativas desconexões. Caso a primeira tentativa não der o resultado esperado, podemos descartar a estratégia completa e tentar outra. Os critérios para a nossa escolha são bastante subjetivos. Afinal é uma escolha pessoal, qual é o caminho da síntese. Cada químico tem reagentes preferidos (quer dizer, com quais ele já obteve resultados bons) e métodos e aparelhos que lhe prometem sucesso e manuseio confortável. A nova tarefa pode ter alguma semelhança com uma antiga síntese que foi feita com grande sucesso. Por outro lado, o químico preparativo também não esquece os dias pretos, onde uma reação não forneceu o resultado esperado, uma técnica - embora de ter feito várias tentativas de melhoramento - finalizou em um fracasso. É claro que isso causa uma aversão contra certos reagentes e técnicas. Tudo isso afeta a escolha final do nosso método.

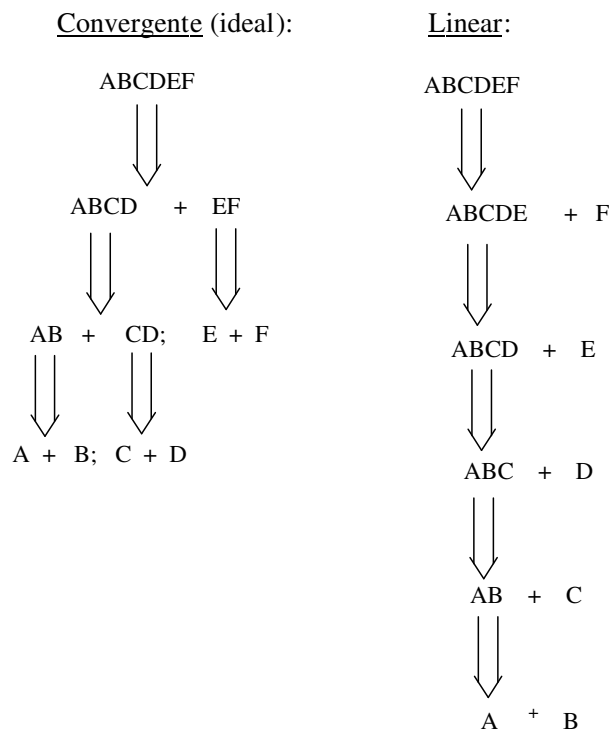
Outros pontos que sempre devem influenciar nossa escolha são:

- Os rendimentos, conhecidos da literatura, devem ser altos. Esses valores, indicados nos artigos, a gente geralmente não atinge (às vezes podemos ser felizes obter a metade do rendimento indicado!).
- O perigo de reações paralelas e caminhos de desvio. (Observe o perigo da autocondensação da cetona na opção 4, ao não efetuar sua desprotonação rápida e quantitativamente!)
- A síntese deve conter menos etapas possíveis, pois cada etapa e seu processo de purificação, significa perda em material. Este efeito é especialmente grave em sínteses lineares. Menos perda geralmente se espera em sínteses convergentes, conforme explicado a seguir.

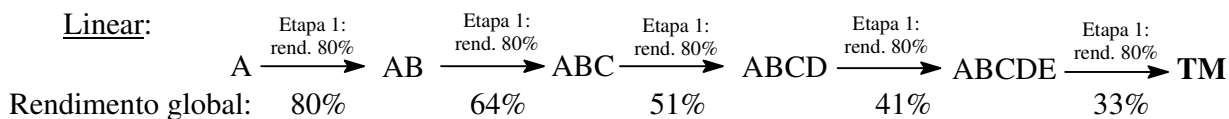
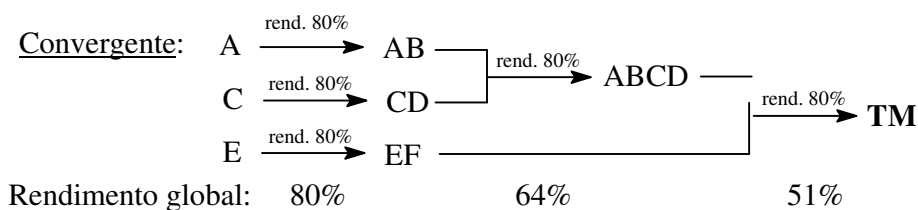
### 3.3.2 O que significa sequência linear, o que é síntese convergente?

Visando uma redução de etapas consecutivas, a síntese convergente é uma ferramenta valente, como mostrado no seguinte exemplo, uma conexão de 6 unidades estruturais fictício (A, B, C, D, E, F). Note-se que cada etapa vertical causa perdas com rendimento.

A retrosíntese pode ser formulada de duas maneiras:



A economia de duas etapas verticais tem um efeito drástico ao rendimento global da síntese. Escrita por extenso, pressupondo rendimentos típicos de 80% em cada etapa vertical:



As etapas verticais são indispensáveis, em qualquer síntese; cada síntese é linear de certo grau. Todavia, vale a pena buscar por possibilidades de incluir uma etapa convergente e, desta maneira, economizar uma etapa vertical - inclusive as perdas na purificação da mesma.

Este exemplo, ao mesmo tempo, sublinha a vantagem de desconectar a TM bem no meio, em vez de picar pedacinhos da sua extremidade, conforme indicado na p. 547.

## 4 Redução

### 4.1 Número de oxidação

O elemento carbono, essencial em todos compostos orgânicos, pode ser caracterizado pelo número de oxidação, **NOX**. Este número serve, em primeira linha, para elucidar parentescos entre duas substâncias diferentes. Muitas vezes (mas nem sempre) pode-se esperar reatividade química semelhante, quando se têm substâncias da mesma família.

Igualmente útil é a elaboração do NOX para atribuir o caráter de uma reação química:

- NOX diminui ao decorrer de uma reação, isto é então uma **Redução**, assunto deste capítulo.
- NOX aumenta ao decorrer de uma reação, isto é então uma **Oxidação**, assunto do capítulo 9.

O balanceamento final da reação redox, isto é, igualar o número de elétrons que se perdem na oxidação e se ganham na redução, está descrita na segunda parte introdutória, p. 626.

O uso do NOX na química orgânica é muito disseminado, e realmente aproveitamos em muitas situações da sua utilidade, especialmente nos capítulos 8 e 9. Embora que o NOX não tem justificativa rigorosa na físico-química.

No caso dos metais de transição e compostos de elevado caráter iônico, especialmente aqueles aplicados em reações inorgânicas, o NOX representa o critério principal para sua reatividade. Lá podemos afirmar que o número de oxidação é em grande parte idêntico com a carga de um elemento (= íon). Isto implica: oxidação é perder elétrons e redução é ganhar elétrons.

Em compostos orgânicos a relação entre NOX e reatividade é mais sutil. Geralmente não é possível concluir à reatividade de um grupo funcional, sem levar em consideração as demais particularidades da molécula. Este fato ficará especialmente claro na discussão dos compostos azo (cap. 11), onde os aromáticos são um outro mundo do que os alifáticos, enquanto o grupo  $\text{-N=N-}$  /  $\text{-N}_2^+$  é o mesmo. Vamos lembrar-nos que compostos orgânicos são em grande parte moléculas com ligações covalentes de pouca polarização, a não serem apolares. Então não podemos identificar a troca de NOX de certo átomo em uma molécula orgânica, com a perda ou ganho de uma carga. Uma molécula orgânica geralmente não deixa de ser covalente/apolar, mesmo que um dos seus átomos troque o NOX. A criação de uma carga, conforme a identificação acima, significaria que em cada redução e oxidação seria envolvido pelo menos um sal - o que evidentemente não é o caso. Vamos procurar por uma definição para o NOX, mais cabível às moléculas orgânicas.

A elaboração do NOX é bastante simples, pois segue algumas poucas regras. O critério central a ser aplicado em todos os átomos da molécula é a eletronegatividade atômica EN (ver tabela no anexo 2 deste livro), uma grandeza que somente influencia o(s) átomo(s) vizinho(s), isto é, não se propaga a distâncias maiores do que 2,0 Å. Os valores absolutos não são de interesse, sempre se considera a diferença  $\Delta\text{EN}$  de átomos vizinhos. Agora a seguinte frase contém a não-verdade da qual o químico orgânico aproveita tanto: o átomo mais eletronegativo ganha um elétron, o mais eletropositivo o perde - até mesmo se  $\Delta\text{EN}$

for um valor bastante pequeno. Essa consideração se faz à cada ligação química dentro da molécula. Duplas ligações contam duas vezes, triplas três vezes, no sentido indicado pela  $\Delta EN$ .

Alguns exemplos:

- Dos vizinhos "C-N" o carbono perde um elétron para o nitrogênio, portanto seu NOX aumenta por unidade;
- Na unidade "C=O" o carbono perde dois elétrons ao oxigênio, portanto seu NOX aumenta duas unidades..
- Na unidade "H<sub>3</sub>C" o carbono ganha um elétron de cada hidrogênio, portanto seu NOX aumenta por 3.
- No segmento C-C-C os vizinhos são igualmente carbonos. Neste caso e só neste caso o NOX fica inalterado (isto implica que um carbono quaternário tem NOX 0).

Agora fica claro porque foi necessário alertar de uma sobre-interpretação do NOX: estes números têm uma anotação parecida à das cargas em compostos iônicos, mas jamais devem ser interpretados como tais. Uma ligação covalente não deixa de ser covalente, só por causa deste formalismo!

As regras para a elaboração do NOX de certo átomo são:

1. O NOX aumenta por unidade quando ligado a um elemento mais eletronegativo, através de uma ligação simples. Os mais importantes átomos vizinhos do carbono que aumentam seu NOX são, portanto: halogênios, N, O, S, P <sup>129</sup>.
2. O NOX cai por unidade quando o átomo em destaque for ligado a um elemento mais eletropositivo. Os átomos menos eletronegativos, frequentemente encontrados na vizinhança do carbono são: H, B, Si, e **todos os metais**.
3. Átomos vizinhos iguais ao átomo em destaque não provocam mudança no seu NOX. Conclusão lógica é que todos os elementos, na sua forma elementar, têm NOX = 0.
4. Em caso de ligação múltipla, os efeitos dos itens 1 e 2 se multiplicam. Um carbono no grupo nitrila (...C-C≡N), por exemplo perde formalmente três elétrons para o nitrogênio; o carbono do grupo carbonila perde formalmente dois elétrons para o oxigênio.
5. Quando uma reação química leva ao aumento do NOX, então o respectivo átomo foi oxidado; quando uma reação leva à diminuição do NOX, então se trata de uma redução. "Oxidação" e "Redução" se refere corretamente a um discreto átomo, mas o químico orgânico costuma atribuir essa expressão à molécula inteira. Há duas exceções: quando dois átomos da mesma molécula mudam de NOX em sentido contrário. Fala-se de comproporcionamento caso os NOX se aproximam, e de disproporcionamento quando os NOX se afastam.

Importante, neste aspecto, é uma comparação cuidadosa, isto é, átomo por átomo, entre reagente e produto da semi-reação.

---

<sup>129</sup> Note-se que os elementos S e P, neste formalismo, retiram um elétron do carbono e H doa um elétron ao carbono - embora de terem eletronegatividades muito pouco diferentes ao carbono. Portanto: este NOX é um número formal, sem significado físico - muito pelo contrário de uma carga!



Mais uma vez: o NOX não permite conclusões sobre a reatividade e o comportamento químico da molécula inteira!

Importante no contexto deste capítulo, “Redução”, são dois casos:

1. O carbono aumenta o número de hidrogênios vizinhos.
2. O carbono é metalizado.

## 4.2 Classes de redutores

Os redutores de importância preparativa podem ser classificados como:

1. H<sub>2</sub> mais um catalisador metálico (Ni, Pd, Pt);
2. Metais não-nobres;
3. Doadores de hidreto;
4. Sistemas redox e sais de metais pesados;
5. Reação no cátodo.

Sobre os redutores de importância preventiva, denominados de anti-oxidantes, foi relatado no cap. 1.5.1.

A organização dos capítulos a seguir (o mesmo vale para os sub-capítulos da “Oxidação”) foi feita em relação ao substrato orgânico a ser reduzido, enquanto o agrupamento por agentes redutores fica em segunda linha (exceção: capítulo 8.13).

## 4.3 Redução de Alquenos

### 4.3.1 A hidrogenação catalítica

A **hidrogenação**<sup>130</sup> (a não ser confundida com a hidratação, que significa reação com água) geralmente é uma adição *cis* de hidrogênio, no lado com menor impedimento espacial do substrato insaturado. Isto vale especialmente ao se aplicar H<sub>2</sub> a alta pressão e pequena quantidade de catalisador. Porém, as hidrogenações mais difíceis podem mostrar desvios desta adição *cis*.

A figura a seguir rascunha o mecanismo da hidrogenação catalítica. Acredita-se na existência de "sítios ativados" na superfície do metal. Isto são valências (= orbitais direcionados, não ligantes) de certos átomos superficiais que mostram para fora do cristal. Alguns poucos destes átomos são posicionados em uma distância que coincide com a distância interatômica da molécula H-H (isto é, 74 pm). Isto facilita a reação entre o metal e H<sub>2</sub>. Na mesma medida que se formam as novas ligações entre metal e hidrogênio, a velha ligação de H-H enfraquece e o hidrogênio torna-se mais reativo. Como os dois participantes são apolares, então é provável que tudo isso ocorre via um processo sincronizado; os estados intermediários certamente têm caráter radicalar.

<sup>130</sup> Paul N. Rylander, Hydrogenation Methods, Academic Press London 1985

Os pormenores e a cinética das etapas especificadas não são bem entendidos. Isto é uma dificuldade geral de reações sob catálise heterogênea, que fogem da maioria dos métodos espectroscópicos <sup>131</sup>, portanto se sabe pouco sobre intermediários e etapas mecanísticas. Por outro lado, os catalisadores heterogêneos têm uma grande vantagem prática: após a reação eles são facilmente removidos da mistura reacional (decantação, filtração, centrifugação,...) e recuperados para outras aplicações.

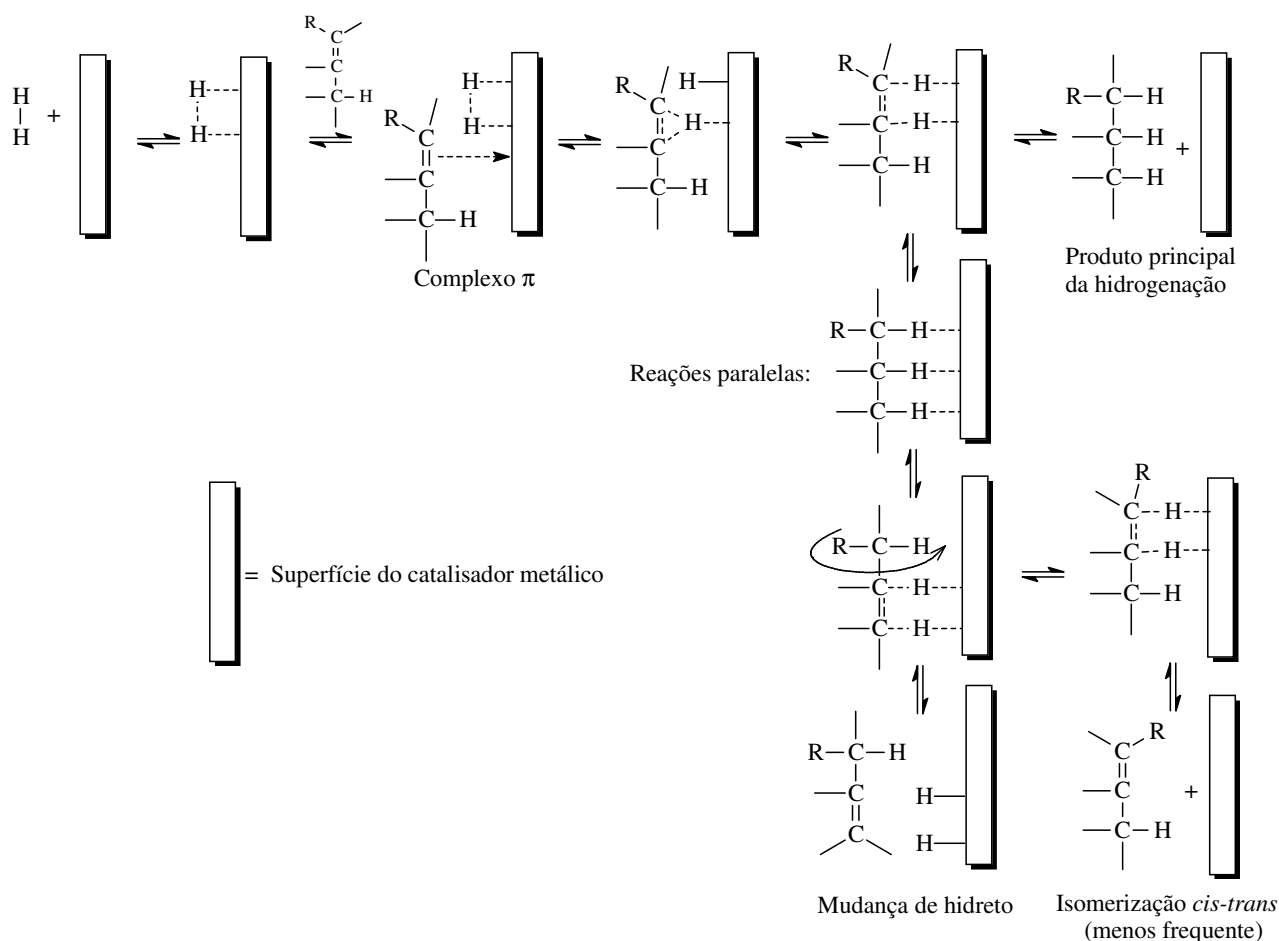


Figura 4. Esquema geral do mecanismo da hidrogenação catalítica, sendo os catalisadores os metais Ni, Pd ou Pt.

Neste esquema incluído, a adsorção específica do  $H_2$  e a complexação do alqueno, na superfície do catalisador. Estes processos levam a ligações entre reagentes e catalisador que são muito mais intensas do que uma adsorção simples, por exemplo, a adsorção de substâncias apolares na superfície de carvão ativado. Lá têm-se interações fracas entre o adsorbato e a superfície do sólido, chamada *fisissorção*, então ligações com energias na ordem das ligações *Van der Waals* ( $< 20 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). O que ocorre na superfície do

<sup>131</sup> Exceções são ESCA (Electron Spectroscopy for Chemical Analysis) e LAMMA (Laser microprobe analysis), métodos avançados de exame superficial e pontual, respectivamente.

catalisador da hidrogenação, por outro lado, é uma **quimissorção**. Essas forças são muito mais intensas, que chegam na ordem de ligações covalentes (até  $200 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Não só a adsorção firme dos reagentes na superfície metálica é de importância para o funcionamento desta hidrogenação, mas também a facilidade de desprender o produto - que é um alceno.

O esquema já indica que existem reações paralelas na hidrogenação catalítica:

1. Mudança de hidreto (também podemos chamar de mudança da dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$ );
2. Isomerização *cis-trans*;
3. Além disto pode ocorrer troca de H por D, em alquenos parcialmente deuterados.

Estas reações paralelas se devem ao fato de que tanto o hidrogênio quanto o alceno, uma vez estiverem quimissorvidos, estão bastante reativos. As suas ligações intramoleculares são mais fracas (a energia que for precisa para soltar as ligações é compensada pela exotermia das novas "ligações", reagentes - metal). Como já foi mencionado acima, os reagentes neste estado certamente têm caráter radicalar - o que sublinha sua reatividade.

#### Catalisadores metálicos da hidrogenação

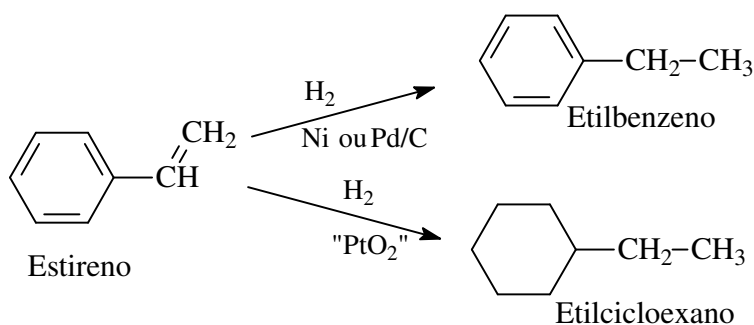
Os catalisadores mais comumente usados são os metais de transição do grupo 10 (segundo a nova recomendação da IUPAC) da tabela periódica, Ni, Pd e Pt. Eles apresentam a maior afinidade de todos os metais para o hidrogênio <sup>132</sup>. Menos usados, mas também com atividade catalítica para a hidrogenação são Ru e Rh. As morfologias com as quais se aplicam estes metais, devem conferir a maior superfície catalítica, em relação à quantidade de metal empregado. Isto é necessário porque o preço destes metais é consideravelmente alto. Muitos destes catalisadores estão comercializados na forma de depósito em cima de um suporte com alta área superficial. Como exemplos têm-se níquel de *Raney* e paládio, depositados sobre carvão ativado.

A forma mais ativa de todos os catalisadores é produzida *in situ*, a partir de  $\text{PtO}_2$ . O hidrogênio reduz numa etapa preliminar o dióxido de platina, formando um pó finíssimo de Pt. Este catalisador é tão ativo que até duplas ligações estáveis em sistemas aromáticos são reduzidas - à temperatura ambiente! Já o níquel de *Raney* e Pd/C são bem menos ativos e, portanto, mais seletivos.

Um exemplo para ilustrar esta seletividade é dado abaixo:

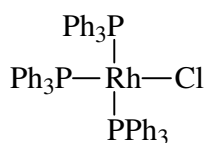
---

<sup>132</sup> O extremo oposto é o mercúrio que é famoso por sua repelência frente o  $\text{H}_2$ . Esta propriedade torna o Hg o melhor material de eletrodo na polarografia, onde é necessária uma alta sobretensão com  $\text{H}_2$  (e  $\text{O}_2$ , também). Mediante esta propriedade é possível reduzir metais não nobres ( $\epsilon \ll 0 \text{ V}$ ) em ambiente aquoso ( $\epsilon = 0 \text{ V}$ ), sem decomposição antecipada da água. Note que este fenômeno não pode ser descrito pela termodinâmica (Equação de *Nernst* etc.), pois se deve a inibições cinéticas.



Todos os catalisadores mencionados acima entram em contato com o substrato dissolvido, de maneira heterogênea. Isto tem vantagens e desvantagens, como já foi mencionado no item anterior: a vantagem é a fácil separação do catalisador da mistura reacional. Filtração, centrifugação, mas também a fixação do catalisador num suporte polimérico facilitam a vida do químico preparativo. As desvantagens são o mau entendimento mecanístico e, em consequência, a dificuldade da previsão de produtos em caso de isomerizações além das dificuldades na otimização sistemática, da eficácia do sistema catalítico.

Este último ponto pode ser superado ao empregar complexos metálicos do tipo *Wilkinson*. Este catalisador,  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ , foi o primeiro sistema para hidrogenações em fase homogênea que permite a redução de alquenos e alquinos em alta velocidade, à temperatura ambiente e 1 atm de  $\text{H}_2$ .

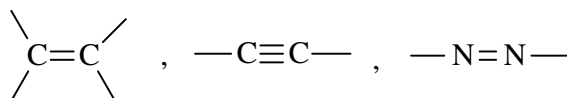


Catalisador de *Wilkinson*

(solução homogênea em hidrocarbonetos)

#### 4.3.2 Redução com diimida

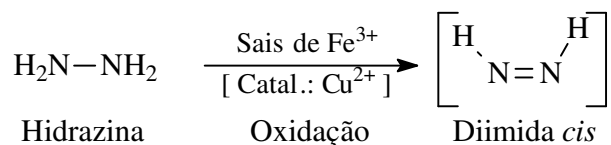
A diimida,  $\text{N}_2\text{H}_2$ , é redutor específico para insaturações simétricas, tais como:



Duplas ligações polares ou olefinas assimétricas (tais como nitrilas, grupos carbonilas ou compostos vinílicos) são reduzidas muito mais lentamente.

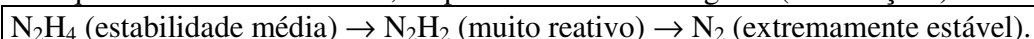
A diimida deve ser preparada *in situ*, pois existe apenas a  $-195^\circ\text{C}$  e por curto tempo. Ela é obtida pela oxidação (!) da hidrazina,  $\text{N}_2\text{H}_4$ , conforme esquema abaixo. Note-se que a diimida é uma molécula de geometria angulada, devido aos pares de elétrons não ligantes nos nitrogênios. O isômero ativo no sentido desta redução é a diimida *cis*.

Reação preliminar:

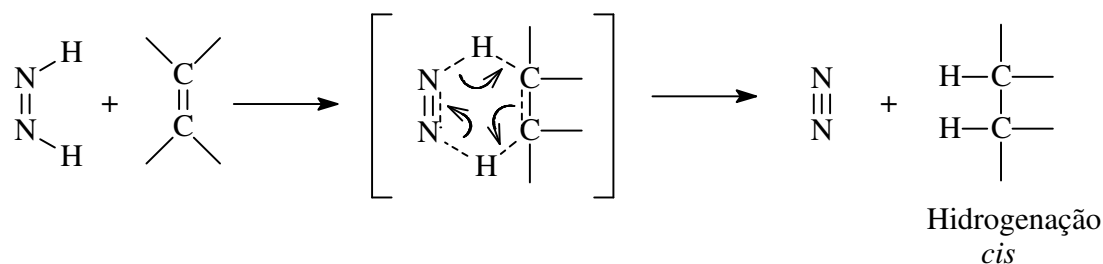


Observamos uma coisa estranha neste procedimento: o papel da diimida é redutor. Isto é, a própria diimida está sendo oxidada, ao decorrer da reação principal. Ao mesmo tempo, temos uma reação preliminar que causa a oxidação da hidrazina! Observe as paralelas com o redutor específico, ácido fórmico (ver reduções de *Leuckert-Wallach* e *Eschweiler-Clarke*, pp. 588 e 589, respectivamente), que em si já tem um carbono de NOX alto (+2), mas o aumenta ainda voluntariamente para +4. A explicação aqui e lá é a mesma: a altíssima estabilidade do produto final: N<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>, respectivamente).

A sequência toda desta síntese, do ponto de vista do reagente (= oxidações):



Reação principal:



A redução com diimida percorre um estado intermediário cíclico onde 6 elétrons se movimentam de maneira sincronizada. Por isso esta redução é altamente estereoespecífica, *cis* (também chamada *sin*).

Somente recentemente <sup>133</sup> foi mostrado que a diimida também é um redutor eficaz para compostos nitro aromáticos, percorrendo todos os estados de oxidação descritos no cap. 8.10, até chegar à amina, com altos rendimentos.

O maior valor preparativo da redução com hidrazina via diimida são consideradas as condições suaves (em comparação à redução de *Wolff-Kishner*, p. 593, por exemplo) e a indiferença frente ao grupo carbonila, ou seja, à hidrazona que se forma imediatamente quando hidrazina e C=O entrem em contato.

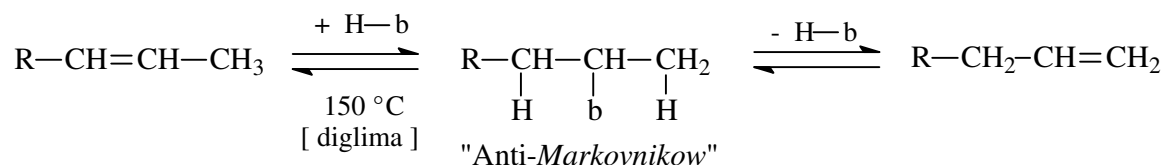
### Hidroboração

A adição de BH<sub>3</sub> a alquenos é uma redução reversível, a 150 °C em “diglime” (dietilenoglicol-dimetiléter, um solvente polar aprótico de alto ponto de ebulição, ver p. 593).

Esta reação seria apresentada em pormenores no cap. 10.2.1. Com o boro e o hidreto foram introduzidos elementos mais eletropositivos do que o carbono, portanto se trata de uma

<sup>133</sup> M. Kumarraja, *Applied Catalysis A: General* **265** (2004) 135-9.

redução. Acrescentamos aqui a possibilidade de ocorrer isomerização, quer dizer, mudanças da dupla-ligação C=C (por ser a reversa da hidroboração, uma etapa oxidativa).

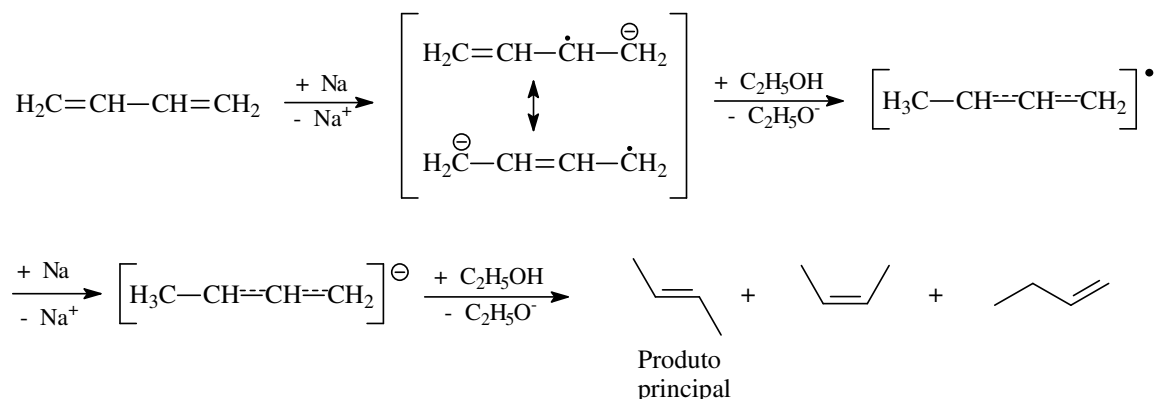


b = 1/3 B (= boro no borano)

Com este procedimento pode-se então deslocar uma insaturação, C=C, do meio da cadeia carbônica para a extremidade do alqueno – quase sempre uma reação paralela indesejada.

### 4.3.3 Redução de dienos

Dienos podem ser reduzidos com sódio em amônia líquida, na presença de etanol (uma variação da redução de *Birch*, ver também p. 575). O esquema abaixo mostra o mecanismo desta reação, uma transferência de elétrons desemparelhados (“SET”):



A redução de olefinas simples não ocorre com este reagente, porque o radical-ânion que se formaria como intermediário, não é estável o suficiente. No caso de dienos conjugados, tanto o radical-ânion- quanto os intermediários subsequentes são estabilizados por serem sistemas de elétrons  $\pi$  conjugados.

### 4.3.4 Compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados

#### Redução com $\text{LiAlH}_4$

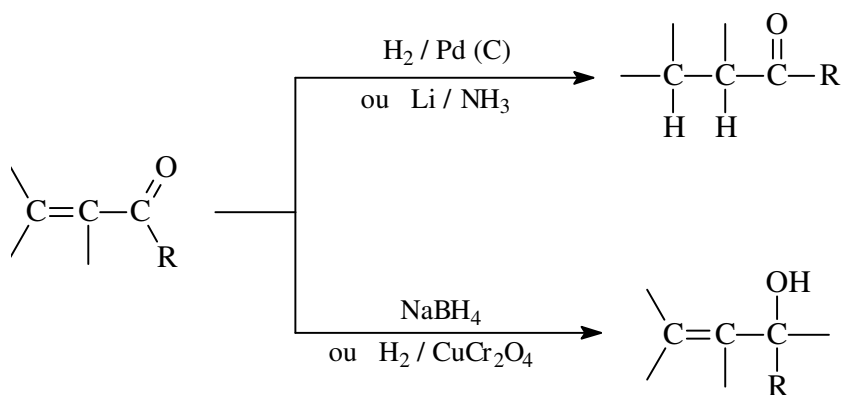
O hidreto de lítio e alumínio não reduz alquenos simples e apolares. Entretanto, este reagente pode ser usado na redução de duplas ligações C=C conjugadas à carbonila (= sistema *Michael*, ver cap. 6.6 e nota de rodapé 106 na p. 176):



Explicação: o grupo carbonila induz uma polarização na dupla ligação C=C que gera um carbono eletrofílico, em posição  $\beta$  ao grupo carbonila.

**Observação:  $\text{LiAlH}_4$  reduz todas as ligações  $\pi$  polares.**

Redução específica de somente um grupo funcional



A olefina é reduzida muito lentamente, na presença do catalisador  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$ . Igualmente, o boridreto de sódio reduz especificamente o grupo carbonila (explicação ver p. 153).

## 4.4 Redução de Alquinos

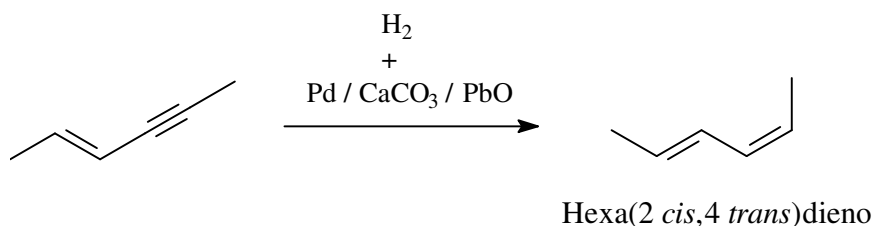
### 4.4.1 Redução para olefinas *cis*

A comparação energética dos isômeros *cis* e *trans*, do mesmo alqueno, revela maior estabilidade termodinâmica do isômero *trans*. Mesmo assim, os métodos para olefinas *cis*, a partir de alquinos, não são raros. Especialmente as hidrogenações catalíticas, como mostrado no exemplo a seguir, representam uma adição *cis* seletiva à tripla-ligação.

Redução com  $\text{H}_2$  e catalisador de Lindlar<sup>134</sup>,  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{PbO}$

Neste catalisador o metal ativo, Pd, é depositado sobre carbonato de cálcio e posteriormente “envenenado” pelo chumbo. Isto quer dizer, atenuada sua atividade catalítica, de forma que não catalise a hidrogenação de duplas ligações apolares. A redução é regio e estereosseletiva, de alquinos para olefinas *cis*:

<sup>134</sup> H. Lindlar, R.. Dubuis Organic Synthesis V, 880.



#### Redução com B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>3</sub>COOH a 25 °C.

A hidroboração pode ser conduzida seletivamente até o estado da olefina quando o diborano for hidrolisado *in situ*. Resulta a olefina *cis* em boa seletividade <sup>135</sup>.

Um redutor alternativo que fornece igualmente o alqueno *cis* com bom rendimento é DIBAL-H (= hidreto de diisobutilalumínio) <sup>136</sup>.

#### Redução com diimida

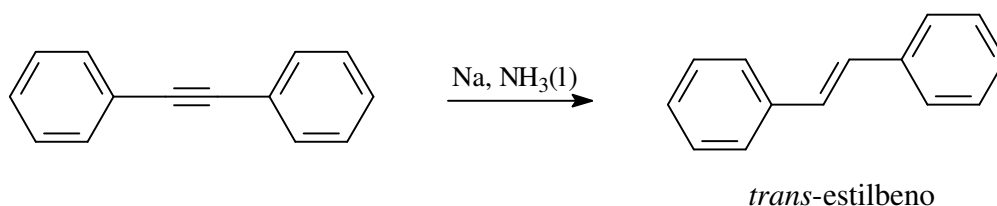
A redução com diimida funciona bem, porém não se consegue parar completamente no estado da olefina *cis*. Parte do substrato sempre será reduzida totalmente, até o alcano correspondente <sup>137</sup>.

### 4.4.2 Redução para olefinas *trans*

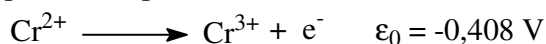
As olefinas *trans* se formam quando a redução não decorre sob controle cinético, pois o isômero *trans* é o produto mais estável. Especialmente quando o mecanismo da redução é em etapas, geralmente via SET, podemos esperar o isômero *trans*.

#### Redução com sódio em amônia líquida

(Para o mecanismo da redução de Birch, recorra a p. 578). O grupo acetileno é atacado mais rapidamente do que um sistema aromático. Assim, é possível reduzir seletivamente o alquino, ao trabalhar com quantidade estequiométrica de sódio:



Um outro sistema redutor, aplicado em alquinos altamente hidrofílicos, é o sal do Cr(II) em H<sub>2</sub>O ou DMF (dimetilformamida). Esse íon é um redutor eficaz, mas não muito forte (e portanto específico):



É uma síntese especialmente branda que funciona à temperatura ambiente.

<sup>135</sup> H.C. Brown; G. Zweifel, J.Am.Chem.Soc. 1959, **81**, 1512

<sup>136</sup> J.G. Ulan, W.F. Maier, D.A. Smith, J.Org.Chem. **52** (1987) 3132.

<sup>137</sup> Artigo de revisão sobre o redutor diimida: D.J.Pasto, R.T. Taylor, Org.React. **40** (1991) 91



## 4.5 Redução de hidrocarbonetos aromáticos

### 4.5.1 Hidrogenação catalítica

A redução total, de aromáticos para cicloalcanos, se consegue com  $H_2$  de altas pressões e um dos seguintes sistemas catalíticos:

1. Rh (bem seletivo para sistemas aromáticos)
2. Pt/AcOH, a 25 °C
3. Ni, sob alta temperatura e pressão de  $H_2$

Problemas ao ajustar a atividade do catalisador e a pressão necessitada impedem muitas vezes estas reduções no laboratório, porém elas tem alta importância industrial.

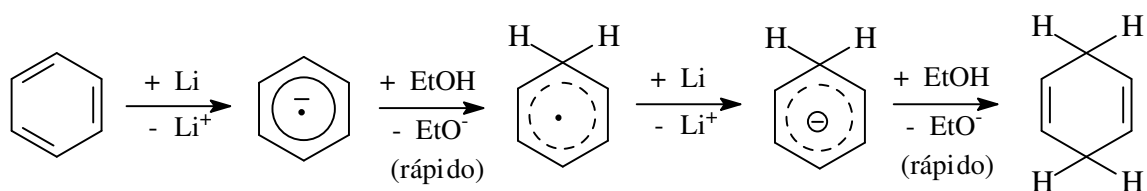
### 4.5.2 Redução de Birch

Metais apropriados para a redução de Birch<sup>138</sup> são Li, Na e K. Entre eles o lítio geralmente ganha preferência porque desprende hidrogênio muito lentamente, enquanto Na e K decompõem o solvente (amônia ou etilamina) e o etanol com bastante rapidez. Desta maneira se perde o reagente redutor destinado ao substrato aromático.

Dependendo das condições reacionais a redução prossegue até o 1,4-dieno ou até a mono-olefina. Uma dupla ligação isolada não é reduzida por este método.

#### Redução com metal/ $NH_3$ /EtOH:

Em uma reação rápida forma-se, sob controle cinético, o dieno não conjugado (para a definição de conjugado, ver p. 125).



#### Redução com sódio em amônia líquida, **sem** adição de etanol:

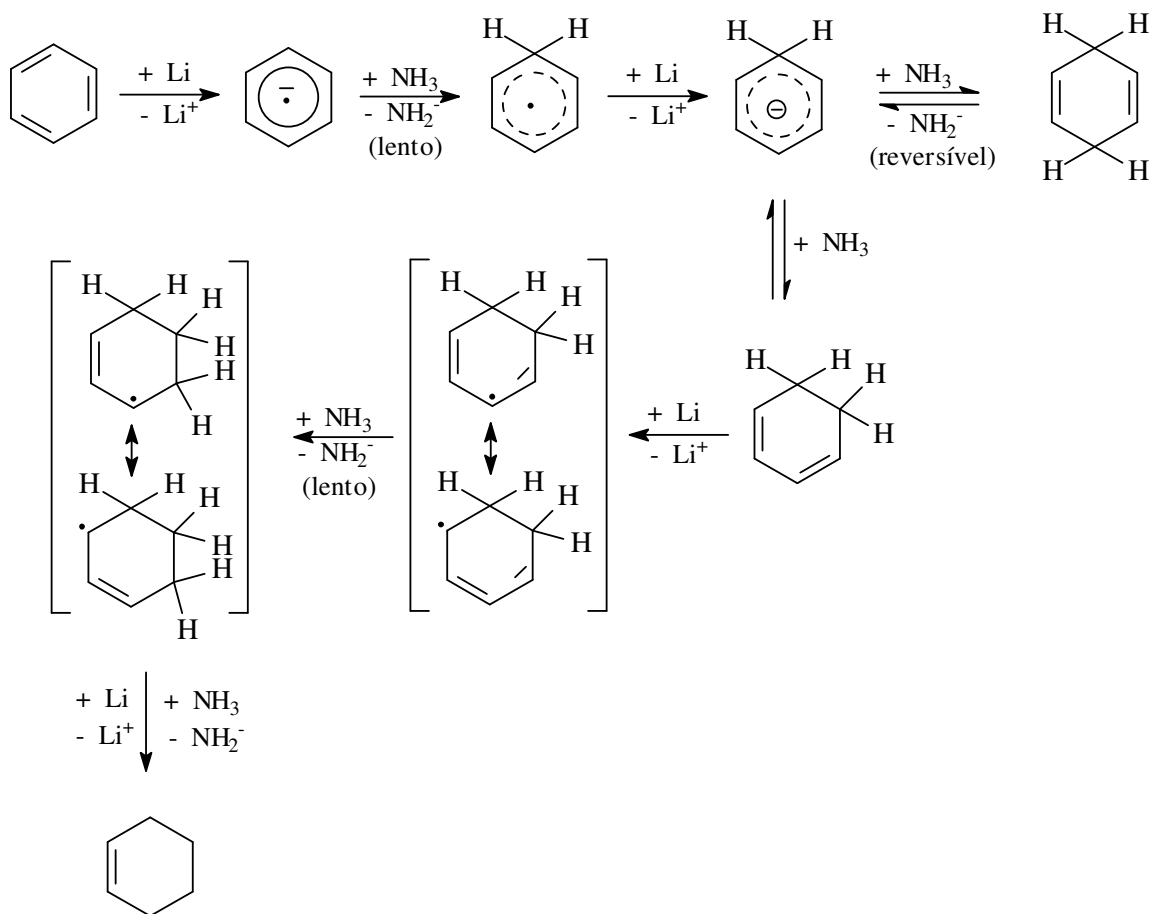
O produto é a olefina simples.

<sup>138</sup> Monografia: A.A.Akhrem, I.G. Reshotova, Yu.A. Titov, Birch Reduction of aromatic compounds, Plenum Press New York 1972.

Artigos de revisão:

A.J.Birch, Pure Appl.Chem. **68** (1996) 553.

P.W. Rabideau, Tetrahedron **45** (1989) 1579.



O etanol é um donador de prótons fraco ( $\text{pK}_a \approx 18$ ), certamente um composto de maior acidez que a amônia ( $\text{pK}_a > 30$ ).

Ao trabalhar na presença de etanol se forma o 1,4-dieno em uma reação cineticamente controlada (para a explicação recorra à Figura 12, p. 125). Se não estiver presente o álcool, a etapa da protonação que precede a formação do 1,4-dieno é lenta e reversível. Isto abre o caminho para a isomerização que fornece o produto de maior estabilidade termodinâmica. Então pode se formar sob estas condições em uma etapa bem lenta, o 1,3-ciclohexadieno. Como já foi discutido no item 2.1.1, o dieno conjugado é mais estável do que o 1,4-dieno por aproximadamente  $17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Em seguida o 1,3-dieno pode ser mais uma vez reduzido conforme enunciado acima (p. 572), então fornecendo 100% da olefina simples.

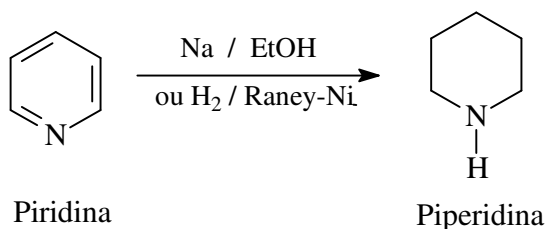
A redução sem o aditivo etanol é uma reação bastante demorada que ocorre via SET, do metal para o substrato. Isto pode gerar um problema preparativo porque outros grupos funcionais podem ser reduzidos antes do sistema aromático. Sendo assim, grupos  $\text{-CH}_2\text{OH}$  podem sofrer hidrogenólise para  $\text{-CH}_3$ ; qualquer halogênio se perde no substrato, também.

### 4.5.3 Redução de heteroaromáticos para heterocíclicos saturados

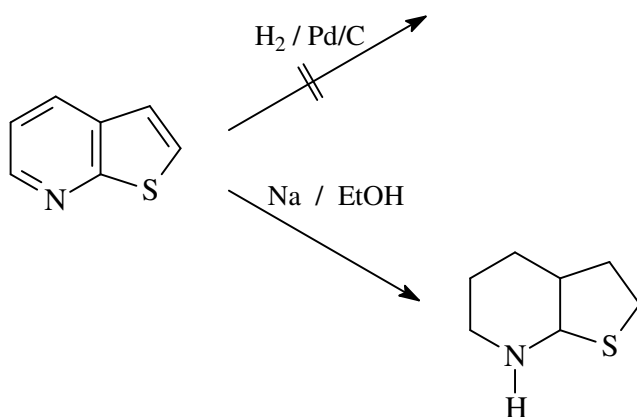
Em alguns casos a reação catalítica com  $H_2$  pode ser usada na redução de compostos heteroaromáticos. Porém, qualquer composto contendo enxofre envenena o catalisador.

Nesses casos, deve-se usar um metal alcalino sendo fonte de elétrons, mais um solvente que fornece os hidrogênios em falta.

Exemplo:



Mas:



Igualmente foram reduzidos piról para pirolidina <sup>139</sup> e furano para THF <sup>140</sup>, usando o sistema redutor de *Birch*.

## 4.6 Redução de haletos orgânicos

### 4.6.1 Redução com estanho

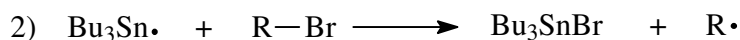
A remoção de um halogênio e sua substituição por hidrogênio geralmente não é uma tarefa difícil. Portanto, é indicado usar um redutor menos poderoso, para não correr o perigo de reduzir outros grupos funcionais, sem querer. Também pode, numa síntese sobre várias etapas, fazer primeiro as reduções necessárias, e só depois a halogenação. O hidreto de tributilestanho, Bu<sub>3</sub>SnH, é um reagente redutor muito seletivo <sup>141</sup>. Na maioria dos casos representa a melhor opção para reduzir compostos halogenados.

A reação é bastante rápida, pois ocorre em cadeia radicalar. Ela é iniciada, por exemplo, por AIBN (ver p. 50), adicionado em quantidades catalíticas.

<sup>139</sup> T.J. Donohoe, P.M. Guyo, J.Org.Chem. **61** (1996) 7664.

<sup>140</sup> T.Kinoshita, D. Ichinari, J. Sinja, J.Heterocyclic Chem. **33** (1996) 1313.

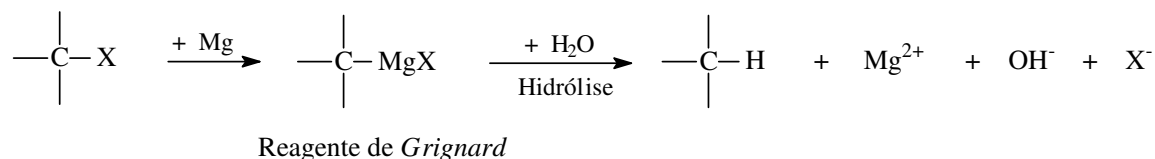
<sup>141</sup> H.G.KuiViala, Synthesis **1979**, 499.



Os radicais trialquilestanil são apropriados para a transferir seletivamente o hidrogênio na posição do halogênio. O fato de que a ligação Sn-Br que se formou no subproduto  $\text{Bu}_3\text{SnBr}$  ser bastante estável (contato macio-macio) faz com que as posições dos hidrogênios dentro do substrato fiquem inalteradas. Isto é uma vantagem preparativa porque desta forma quaisquer isomerizações ficam ausentes. Embora que hoje ser possível comprar  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , ele pode ser substituído por reagentes mais convencionais. A alternativa é então a redução do composto halogenado usando 1 equivalente de  $\text{LiAlH}_4$  em THF, na presença de quantidades catalíticas de cloreto de trialquilestanila, por exemplo  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ . Neste caso a restituição do estanho se provou ser a reação mais rápida, o que confirma o papel catalítico do Sn. Essa, aliás, é a variação mais econômica desta síntese.

Reações paralelas podem ser esperadas em substratos que têm grupos ceto, alcoóis primários<sup>142</sup> ou alcoóis secundários<sup>143</sup> que, embora de menos rapidamente, são reduzidos pelo  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , também.

#### 4.6.2 Redução de haletos orgânicos com metais alcalinos e alcalinos-terrosos

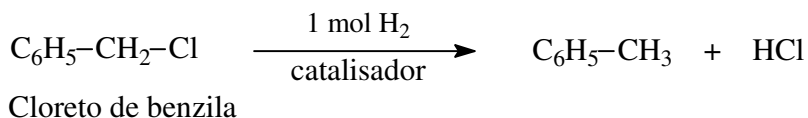


A hidrólise na segunda etapa pode ser substituída por uma alcoólise. Os seguintes sistemas redutores representam alternativas ao reagente de *Grignard*:

$\text{Li}/t\text{-BuOH}$  ;  $\text{Na}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  ;  $\text{Zn}/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ .

Atenção: há perigo de acoplamento C-C entre as duas unidades estruturais, C-MgX e C-X, já que esses carbonos têm polarizações opostas (reação de *Wurtz*, ver p. 664).

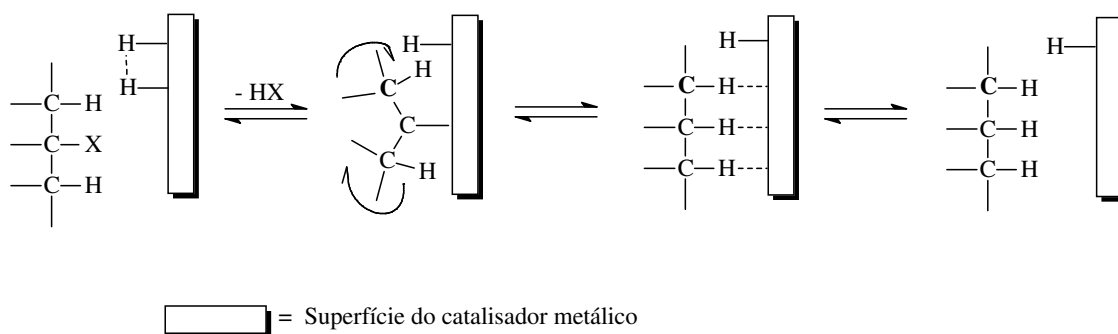
#### 4.6.3 Hidrogenólise de haletos orgânicos



O mecanismo corresponde em partes ao da hidrogenação de alquenos (p. 567):

<sup>142</sup> D.L.J. Clive, J.Chem.Soc. Chem. Commun. **1978**, 41.

<sup>143</sup> E.J. Brisbe, J.C. Martin, Synth. Commun. **15** (1985) 401.



Pode-se afirmar que os haletos alifáticos saturados são reduzidos mais lentamente do que os haletos nas posições benzila ou alila – o que pode ser entendido em termos de estabilidade dos radicais (ver p. 61).

Facilidade da substituição (= reatividade relativa):

Haleto de alila > haleto de benzila > haleto de arila > haleto de alquila

R-I > R-Br > R-Cl > R-F

Pt > Ni, Pd

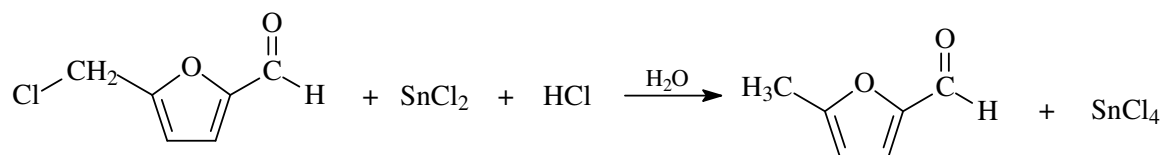
A adição de bases ou o uso de solvente contendo grupo(s) hidroxila(s) promovem a desalogenação.

Não pode ser negado que a desalogenação catalítica costuma ser uma reação paralela indesejável que ocorre durante hidrogenações de compostos insaturados contendo haletos. Nem sempre as duplas ligações são reduzidas mais rapidamente. Sob este aspecto pode ser vista como vantagem preparativa que os cloretos de alquilas primários e secundários (que se encontram no final da escala de reatividade dada acima) são mais resistentes à hidrogenólise. Eles geralmente não são afetados quando se trabalha em ambiente neutro, a 25 °C.

Além da atividade ante a ligação C-X, a hidrogenólise provoca também a quebra de diversas ligações simples e fracas, tais como:

O-O , N-N , S-S , C-S.

#### 4.6.4 Redução com SnCl<sub>2</sub> ou CrCl<sub>2</sub> em HCl ou DMF



A redução seletiva pode ser feita alternativamente no solvente polar aprótico, dimetilformamida (DMF). A ordem de reatividade dos haletos neste solvente é

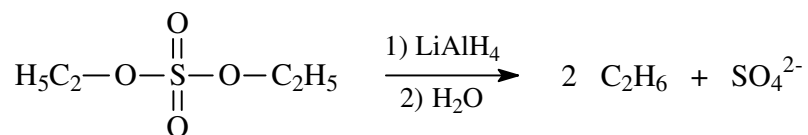
Benzila > alila > alquila.

Também as cetonas halogenadas em posição  $\alpha$ ,  $\text{Ar-CO-CH}_2\text{X}$ , podem ser reduzidas, formando  $\text{Ar-CO-CH}_3$ .

Os haletos aromáticos,  $\text{Ar-X}$ , não são reduzidos por este método.

#### 4.6.5 Redução com $\text{LiAlH}_4$

Aqueles grupos que têm grande facilidade de sair pelo mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , tais como tosilato, sulfato ou haleto, podem ser substituídos pelo hidreto  $\text{H}^-$ , usando-se  $\text{LiAlH}_4$ . Lembre-se que  $\text{H}^-$  é um dos melhores nucleófilos (ver caps. 1.3.7 e 5.2.3):



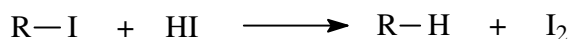
Como podemos esperar de uma  $\text{S}_{\text{N}}2$  (ver p. 14), qualquer impedimento espacial, isto é, maior grau de substituição no carbono, dificulta a redução.

Reatividade dos haletos de alquila:

- primário > secundário > terciário
- $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$

Os haletos aromáticos,  $\text{Ar-X}$ , não são reduzidos por este método.

#### 4.6.6 Redução de iodetos com HI



Como já a desbromação com iodeto (ver p. 146) nos surpreendeu, esta reação também parece fora do padrão. Porém, ela ocorre seletiva e suavemente.

### 4.7 Redução de alcoóis, éteres e fenóis

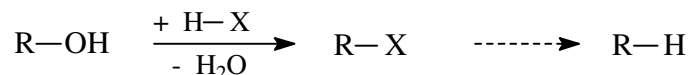
#### 4.7.1 Redução de alcoóis para hidrocarbonetos

O grupo hidroxila em compostos alifáticos mostra-se bastante resistente à redução. Porém, existem dois métodos dos quais o segundo se processa sob condições mais drásticas.

O processo radicalar com que é possível reduzir alcoóis, usando  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , já foi mencionado (p. 577).

Redução indireta, via haleto

A transformação do álcool em um haleto é uma reação de S<sub>N</sub> simples (usando SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, ver p. 21; Figura 4 na p. 34). A redução em seguida ocorre conforme descrito no item 8.6.

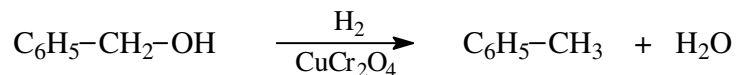
Destilação com zinco em pó

A força para esta reação se explica com a alta afinidade do zinco para oxigênio: forma-se como subproduto o óxido de zinco <sup>144</sup>.

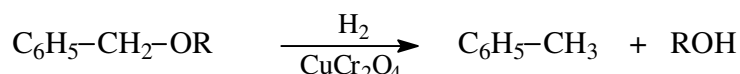
**4.7.2 Quebra da ligação O-C benzílico**Hidrogenólise com H<sub>2</sub>/CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

A cromita de cobre, CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, é um espinelo (estrutura cúbica; típica em diversas pedras preciosas) que é um catalisador de atividade moderada em hidrogenações <sup>145</sup> e também em desidrogenações (= oxidação, ver p. 627). Sua vantagem principal é o preço: é bem mais barato que os catalisadores de Pd e Pt.

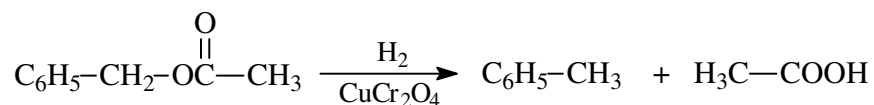
A seguir algumas hidrogenações viáveis, usando esse catalisador; algumas destas requerem elevadas pressões de hidrogênio e temperaturas de até 300 °C.



Álcool benzílico



Éter benzílico



Éster benzílico

Note-se que a hidrogenólise da ligação C-O se restringe à posição benzílica, enquanto em outros alcoóis, éteres e ésteres esta redução não funciona.

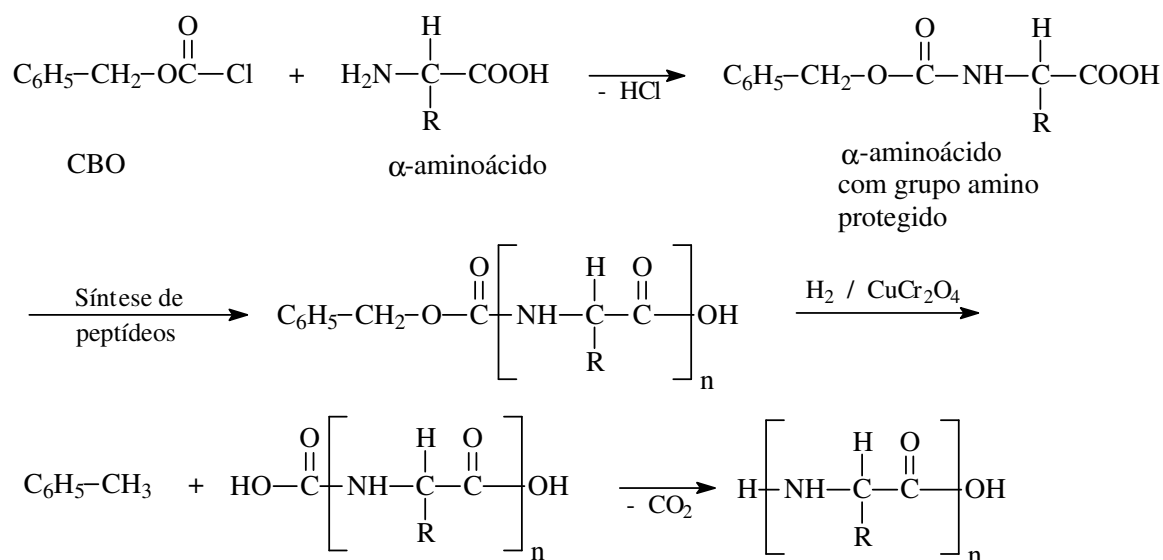
<sup>144</sup> Esta redução é historicamente importante, porque contribuiu na descoberta da constituição da alizarina. Sua síntese finalmente, a partir do antraceno, removeu as últimas dúvidas (A.v.Baeyer, Graebe, Liebermann, 1862).

<sup>145</sup> H.Adkins, E.E. Burgoyne, H.J. Schneider, The copper-chromium oxide catalyst for hydrogenation, J.Am.Chem.Soc. **72** (1950) 2626

### Aplicação desta redução na síntese de (oligo-)peptídeos

Existe um derivado do ácido carbônico, o cloreto de carbobenziлоxi, **CBO** (*Bergmann* 1932), usado para proteger seletivamente o grupo  $\text{-NH}_2$  do primeiro aminoácido da cadeia em uma série de condensações sucessivas que levam ao oligopeptídeo. Sem efetuar essa proteção, o peptídeo pode crescer em ambos os lados, tanto no final da amina quanto no final do ácido carboxílico, já que cada monômero dispõe dos dois grupos funcionais. Após de terminar a formação do peptídeo por policondensação, o grupo protetor CBO pode ser removido redutivamente, sob condições que não interferem nas ligações de amidas entre as unidades de aminoácidos, nem nos grupos específicos dos aminoácidos.

O procedimento de proteger seletivamente um grupo funcional do primeiro aminoácido, fazer sucessivamente as condensações com outros e finalmente soltar o grupo protetor é uma sequência reacional bastante complexa, mas pode ser automatizado por fixação do grupo CBO num suporte insolúvel. Para este fim emprega-se um poliestireno funcionalizado onde as cadeias laterais são grupos CBOs. Para a imobilização do reagente em polímeros insolúveis se estabeleceu a expressão “Síntese em fase sólida”<sup>146</sup>. Este exemplo em particular é conhecido como síntese de *Merryfield*:

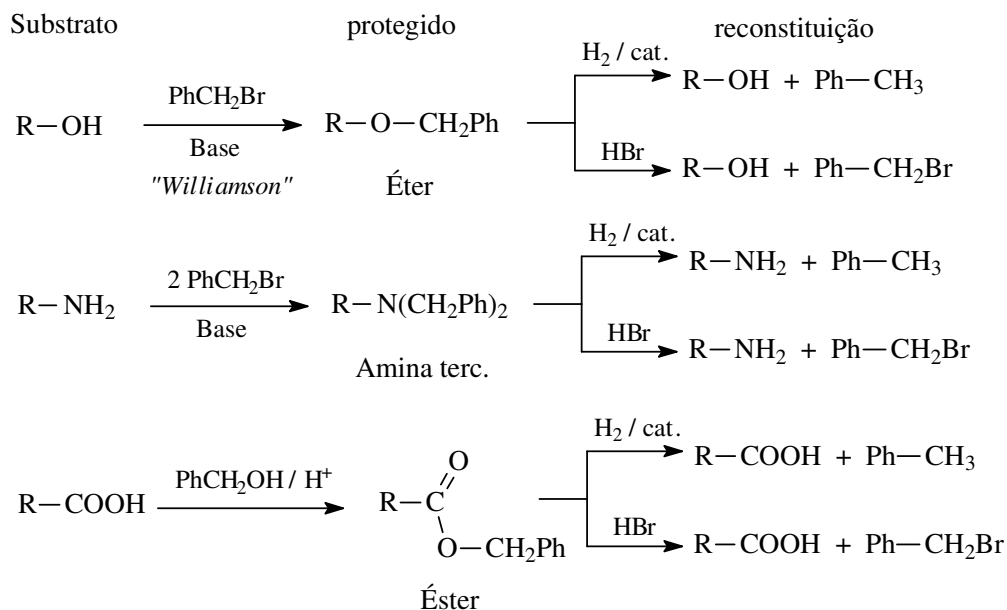


Um protetor igualmente bom é o éter benzílico: ele serve para proteger alcoóis, aminas e até ácidos carboxílicos. Sua remoção pode ser efetuada, em analogia ao grupo CBO, por redução seletiva e suave.

### Procedimentos:

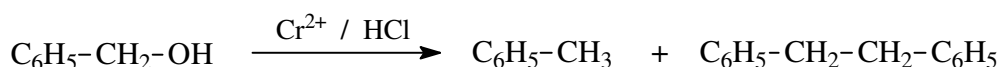
<sup>146</sup> Marquardt, M., Eifler-Lima, V.L. A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados. Quím. Nova **24** (2001) 846-855.





#### Redução com cloreto de cromo (II)

O NOX +2 é incomum para o cromo, os estados bem mais estáveis são +3 e +6. Portanto, este sal de Cr(II) é redutor (ver p. 574).



O subproduto de dimerização nesta síntese se deve a um mecanismo radicalar.

#### Redução com sódio em amônia líquida

A redução com o sistema de *Birch* percorre, igual a síntese acima, etapas de SET.

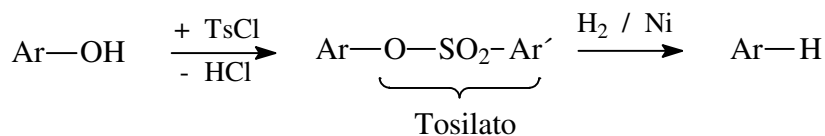
### 4.7.3 Remoção de grupos -OH fenólicos

Tanto a remoção quanto a introdução de grupos fenólicos (em geral: grupos alcoólicos) é uma tarefa preparativa bastante delicada. Existem poucos métodos específicos, seletivos e de alto rendimento. Portanto, essas etapas devem ser contornadas onde for possível (exceção: dióis a partir de olefinas, ver p. 612).

#### Destilação com zinco em pó

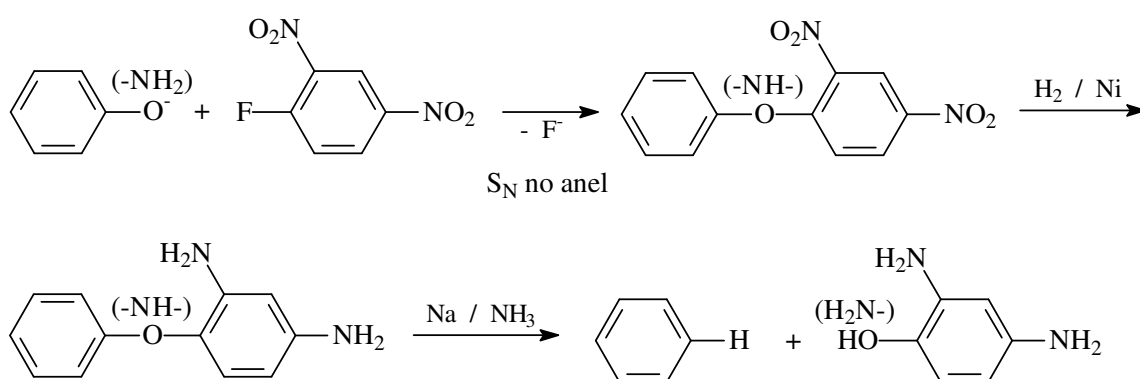
A destilação com zinco em pó tem relativamente pouca importância preparativa neste sentido. Historicamente, porém, foi de grande utilidade para elucidar a constituição de substâncias naturais, através da formação de derivados menos reativos, mais voláteis e de análise simplificada.

#### Formação do tosilato e redução do mesmo com hidrogênio e catalisador.



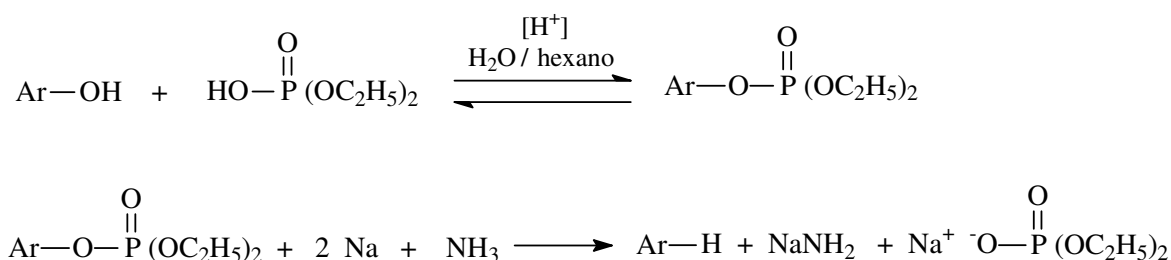
#### Redução com 2,4-dinitrofluorbenzeno

Este reagente foi usado por *Sanger* (1954), em uma das primeiras análises de sequência de peptídeos (Método dinitrofenil ou **DNP**). Como variação desta podem-se também reduzir aminas aromáticas em vez de fenóis. Vale ressaltar que não se formam compostos azo, nem hidrazo, durante esta redução, enquanto com outros sistemas redutores consegue-se parar nestes estados oxidativos (ver p. 599).



#### Redução de *Kenner e Pelletier*

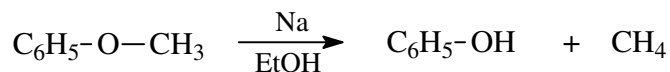
A primeira etapa é a esterificação do fenol com o derivado do ácido fosfórico, em ambiente levemente ácida. O éster produzido pode ser removido do equilíbrio por ser bem solúvel em solventes apolares (operação em sistema bifásico). Tanto a esterificação quanto a redução se processam sob condições suaves. Porém, esta síntese somente é útil em escala semi-micro.



### 4.7.4 Quebra redutiva de feniléteres

#### Redução com sódio em etanol

Um éter com uma parte aromática e outra alifática, pode ser reduzido por elétrons livres, disponibilizados por sódio. Note-se que somente a parte alifática sofre redução, enquanto a parte aromática permanece em forma de fenol.



Como meio redutivo podem também ser usados, com o mesmo resultado:

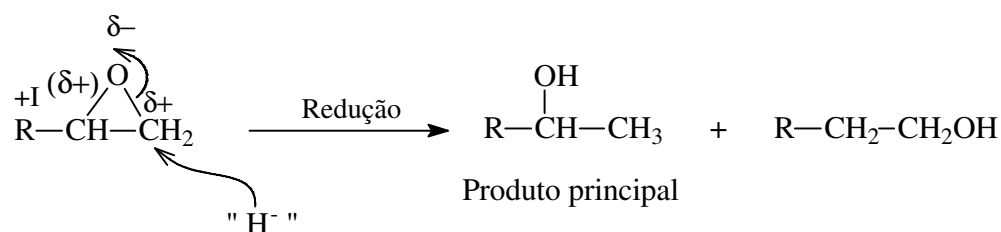
Na/NH<sub>3</sub> ; Na/diglime (= dietilenoglicoldimetiléter) ; Na/piridina.

O grupo fenoxi ganha, assim, certo significado como grupo protetor (o benziléter, porém, é bem mais utilizado para este fim, ver p. 581).

#### 4.7.5 Redução de epóxidos

Um epóxido é formalmente no mesmo nível de oxidação do que um álcool ou um éter. Isto pode-se verificar para ambos os carbonos envolvidos no anel. A tensão de pequenos anéis, porém, o deixa mais reativo, em todos os sentidos, que os seus parentes.

A partir de um epóxido assimétrico se obtém entre 95% e 100% do álcool mais substituído ao reduzi-lo com LiAlH<sub>4</sub> ou (t-BuO)<sub>3</sub>LiAlH: estes hidretos entram com maior facilidade no carbono menos substituído (= mais positivado). Isto não é somente uma particularidade do hidreto, mas vale para todos os nucleófilos (geralmente são nucleófilos fortes, tais como reagente de *Grignard*, p. 422, alcóxidos ou haletos). O mecanismo é S<sub>N</sub>2, implica que com a entrada do hidreto a configuração no carbono se inverte (ataque de trás).

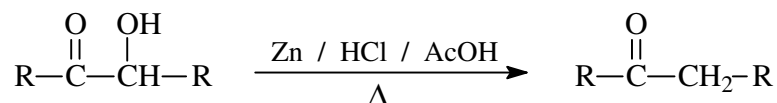


A redução com H<sub>2</sub>/Pd, por outro lado, fornece o álcool menos substituído com altos rendimentos. A redução catalítica não segue um mecanismo iônico, mas é sincronizada ou envolve etapas com caráter radicalar (p. 567). A reatividade depende particularmente dos contatos H<sub>2</sub>↔catalisador e substrato↔catalisador. Mais intenso o contato com a superfície do catalisador, mais reativos são os reagentes. Um impedimento espacial deixa então um lado do substrato mais distante do catalisador, portanto fica menos reativo. O produto da redução catalítica é, portanto, o álcool primário<sup>147</sup>.

#### 4.7.6 Redução de α-hidroxicetonas (aciloínas)

Sobre o acesso das aciloínas ver pp. 449 e 595.

<sup>147</sup> M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Nizar, J. Am. Chem. Soc. **111** (1989) 6280.  
S. Krishnamurthy, R.M. Schubert, H.C. Brown, J. Am. Chem. Soc. **95** (1973) 8486.

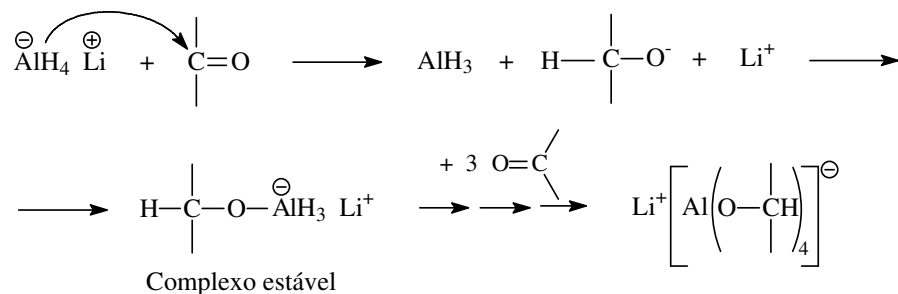


## 4.8 Redução de aldeídos e cetonas

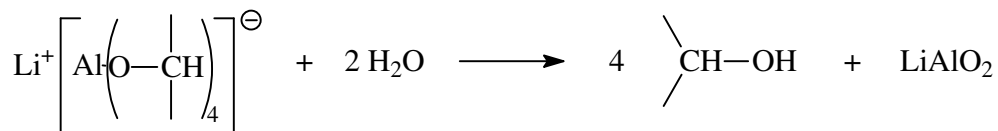
### 4.8.1 Redução de aldeídos e cetonas para alcoóis

#### Redução com hidretos metálicos

Para obter uma vista geral sobre os poderes redutores dos hidretos metálicos, recorra ao quadro geral, na p. 604. A facilidade desta reação não só se explica pela alta reatividade e disponibilidade do hidreto, mas também pela afinidade extraordinária do alumínio pelo oxigênio. Um bom funcionamento da redução com  $\text{LiAlH}_4$  requer a rigorosa ausência de umidade; solvente bastante utilizado é THF, no qual a redução se torna mais seletiva.



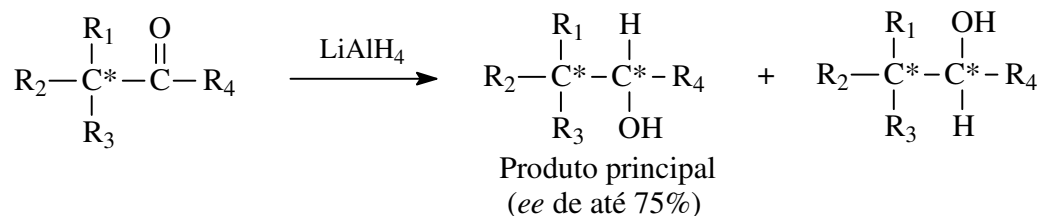
Do ponto de vista do  $\text{LiAlH}_4$ , temos uma inserção do grupo carbonila, entre a ligação Al-H. O alcóxido de alumínio pode ser hidrolisado posteriormente usando álcool ou água:



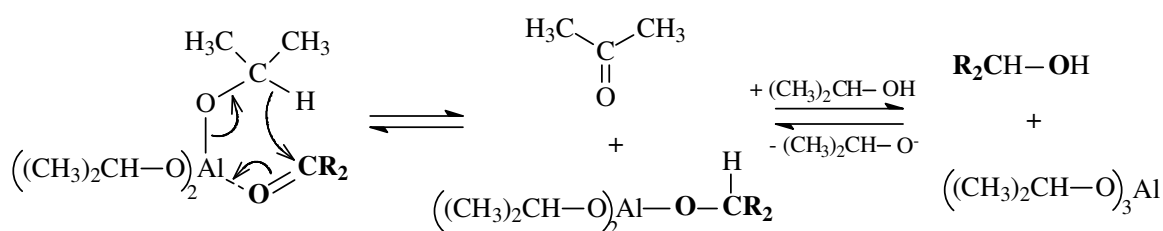
Para a redução da maioria dos aldeídos/cetonas geralmente basta usar o  $\text{NaBH}_4$ , redutor mais suave e seletivo. Este hidreto tem a grande vantagem de funcionar até na presença de grupos hidroxilas no substrato, enquanto  $\text{LiAlH}_4$  desprotona estes grupos imediatamente. Então, o redutor se perde em forma de  $\text{H}_2$  e a reatividade do substrato é modificada. Ao usar  $\text{NaBH}_4$  pode-se até operar em solução alcalina aquosa.

Em moléculas onde o grupo carbonila é um centro pro-quiral e, além deste, existe na sua direta vizinhança um carbono assimétrico, a redução ocorre com diferentes facilidades pelas duas faces do grupo carbonila. Sob condições brandas pode-se obter um dos enantiômeros em excesso (até 75% ee, segundo a regra de *Cram* da indução assimétrica<sup>148</sup>; ver também p. 220). A D-frutose é um bom exemplo onde a redução fornece dois alcoóis (os hexóis diastereoisômeros, D-sorbita e D-manita), em partes desiguais.

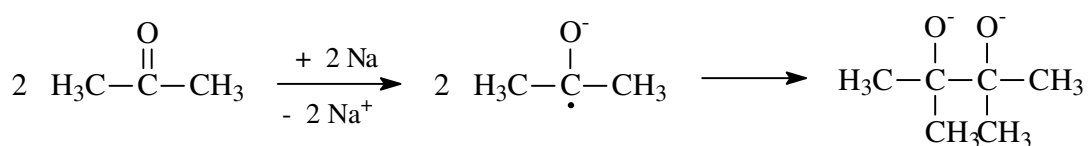
<sup>148</sup> P.A. Bartlett, Stereocontrol in the Synthesis of Acyclic Systems, Tetrahedron **36**, 3 (1980).

Exemplo:Redução de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)

Por redução MPV se entende a redução de aldeídos e cetonas a alcoóis usando isopropóxido de alumínio em isopropanol. Interessante é que o grupo isopropóxido é oxidado nesta reação, fornecendo acetona. Consequentemente se trata de uma óxido-redução reversível cujo equilíbrio deve ser deslocado em direção aos produtos. Para este fim a acetona é removida continuamente por destilação. A reversa desta síntese também tem aplicação prática: a oxidação de alcoóis usando-se acetona em ambiente fortemente alcalino é conhecida como oxidação de *Oppenauer* (ver p. 632).

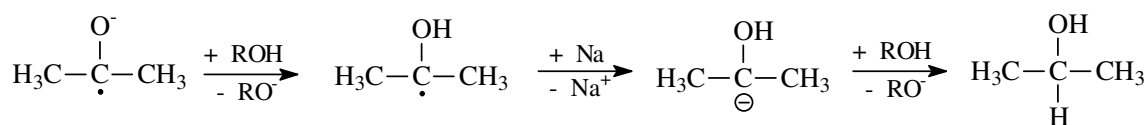
Redução com sódio em xileno: síntese de pinacol

Este acoplamento redutivo já foi apresentado na p. 451.

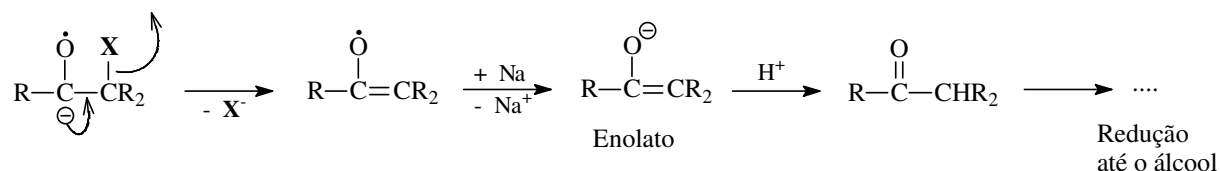


Importância particular tem esta reação quando o substrato tem dois grupos cetonas, separados por uma cadeia hidrocarbônica de até 8 carbonos. Neste caso um anel está sendo fechado, conhecido como condensação de aciloína segundo *Prelog e Stoll* (ver p. 457).

Pré-condição para o sucesso desta reação é o trabalho em solvente aprótico. Na presença de hidrogênios ácidos o íon-radical cetila que se forma na primeira etapa é protonado e, recebendo mais um elétron, então é novamente reduzido. Forma-se então um álcool.

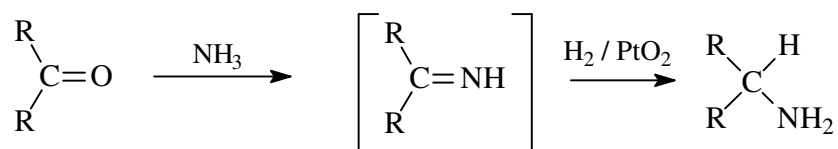


Este processo, realizado desde o início em solvente prótico, é conhecido como redução de *Bouveault-Blanc*. O sistema redutor mais aplicado é o sódio em etanol. Na sua execução deve-se considerar a perda de qualquer halogênio em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila:

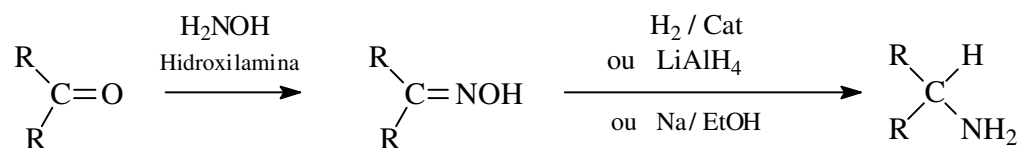


#### 4.8.2 Redução de aldeídos e cetonas para aminas

##### Aminação redutiva



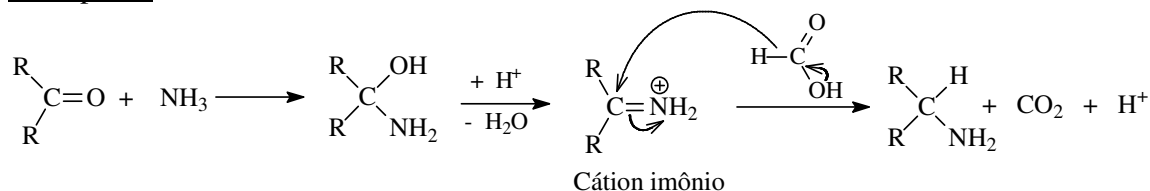
##### Redução via oxima



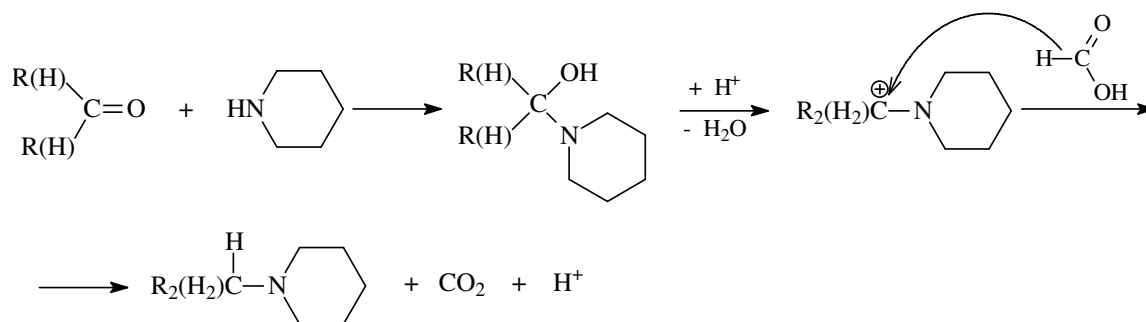
##### Redução de *Leuckart-Wallach*

Este é um bom método de preparo de aminas, especialmente de aminas terciárias. Neste caso os reagentes são aminas secundárias e ácido fórmico em excesso. Seguem dois exemplos típicos desta redução, dos quais o segundo mostra claramente a vantagem desta síntese: produzindo uma amina terciária que é de acesso desconfortável por outros métodos.

##### Exemplo 1:



##### Exemplo 2:



A primeira etapa em cada exemplo é a formação do cátion imônio (este também é o princípio da ativação do componente “carbonílico”, na condensação de *Mannich*, ver p. 475). Já na segunda etapa ocorre o ataque do ácido fórmico que é, neste caso, o portador do hidreto. O próprio ácido fórmico é oxidado a  $\text{CO}_2$ , por sua vez um produto de alta estabilidade termodinâmica.

Devem ser mencionadas duas variações da reação de *Leuckart-Wallach* que têm relevância prática:

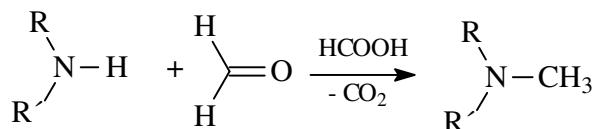
1. Redução da cetona com formiato de amônio, em altas temperaturas (180 °C)
2. Reação com DMF (dimetilformamida), sob refluxo (150 °C)

A última possibilidade mostra que nem sempre a DMF tem o papel de solvente polar aprótico, mas também pode reagir com substratos contendo grupos carbonílicos (outra reação onde o DMF entra como reagente, ver formulação de *Vilsmeier*, pp. 295 e 706).

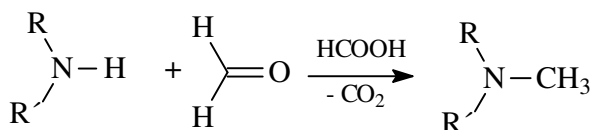
### Redução de *Eschweiler-Clarke*

Embora não ser um método para aldeídos/cetonas em geral, a síntese a seguir deve ser discutida próxima à redução de *Leuckart-Wallach*, devido às semelhança em reagentes e mecanismo.

A reação de *Eschweiler-Clarke* pode ser descrita como alquilação redutiva de amina. O reagente é formaldeído contendo ácido fórmico (que, aliás, sempre está presente em traços, na formalina e no paraformaldeído comercial).



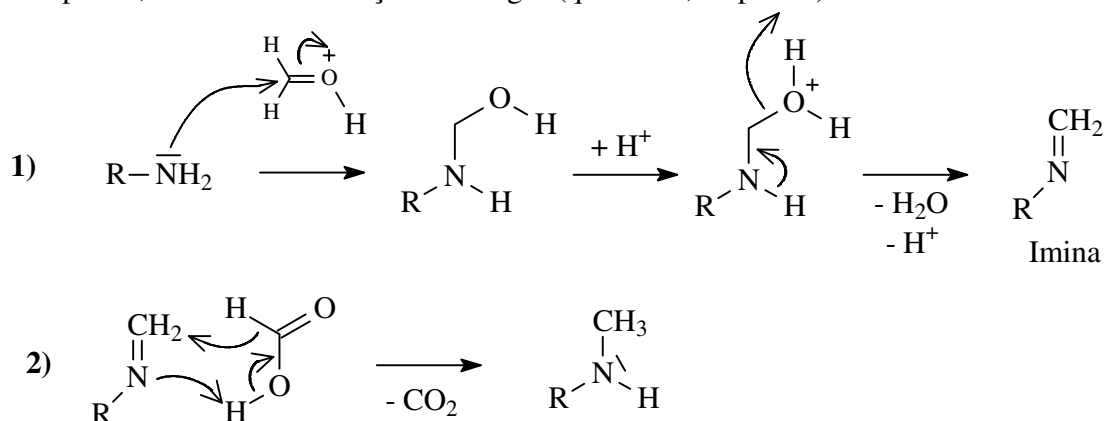
Do ponto de vista do formaldeído temos então uma redução do aldeído à amina, portanto o assunto encaixa neste capítulo. Em analogia à redução de *Leuckart-Wallach*, o agente redutor é o ácido fórmico (ou formiato) que está sendo reduzido ao gás carbônico. O esquema reacional mostra uma amina secundária como material de partida, mas a reação também funciona com alquilaminas primárias, onde resultará uma dimetilalquilamina (ver também questão 7, na p. 653).



Ao contrário da maioria dos métodos clássicos de metilação (por exemplo, com iodeto de metila ou sulfato de metila), aqui não se corre o perigo da "superalquilação" da amina, quer dizer, no método de *Eschweiler-Clarke* se formam exclusivamente aminas terciárias, mas não sais quaternários de amônio. As outras vantagens desta síntese são os reagentes baratos e a facilidade do *scale-up*, quer dizer, sua aplicação em escalas maiores.

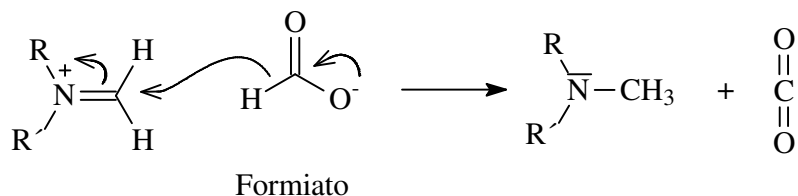
#### Mecanismo:

A amina e o formaldeído reagem formando uma imina (ou um íon imônio, conforme visto na condensação de *Mannich*, p. 475). Já na segunda etapa o ácido fórmico transfere um hidreto à imina, liberando irreversivelmente  $\text{CO}_2$ . Em caso de amina primária estas etapas se repetem, com leves mudanças nas cargas (questão 7, na p. 653).



Forma-se um sal, o formiato de amônio (terciário), que pode ser separado da mistura reacional, facilmente por decantação.

Sob as condições aplicadas se justifica a formulação do estado de transição como ciclo de 6 membros, conforme feito no esquema acima. Traços de umidade e a basicidade da própria amina, por outro lado, levam à desprotonação do ácido fórmico, e com o formiato podemos formular um estado de transição não cíclico:

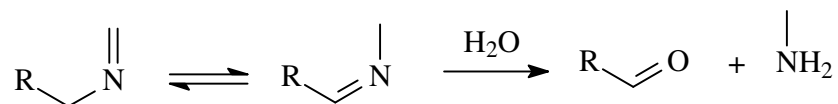


#### Produtos paralelos:

Em alguns casos o rendimento em amina terciária é diminuído devido à formação de compostos carbonilados que se formam a partir da imina (= base de *Schiff*, ver p. 395) por



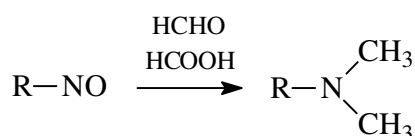
hidrólise. Isso acontece especialmente fácil quando R contém um grupo CH<sub>2</sub> em posição α ao nitrogênio:



Também formamidas podem resultar como produtos paralelos em menor porcentagem.

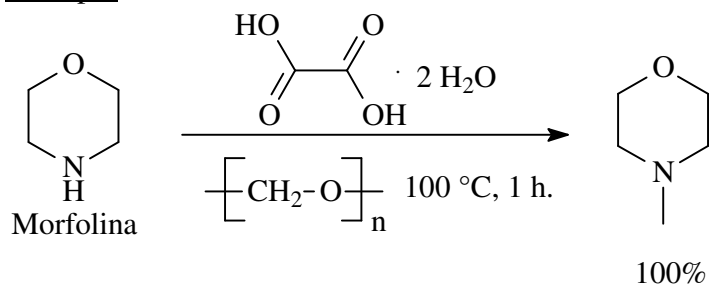
#### Variações da reação de *Eschweiler-Clarke*:

1) O poder redutor do formiato é suficientemente alto para reduzir também compostos nitrosos (mas não nitro!). Após ter efetuada a redução do grupo nitroso para amina, segue a metilação no N e resulta, conforme esperado, uma N,N-dimetilamina. Essa síntese é especialmente valiosa na química dos aromáticos. Como discutido lá (p. 281), a introdução do grupo nitroso no sistema aromático rico em elétrons é uma reação bastante fácil.



2) Um procedimento mais recente <sup>149</sup> evita o uso do tóxico formaldeído e ácido fórmico concentrado. Em vez destes pode-se usar paraformaldeído (sólido) e ácido oxálico. O último tem aproximadamente o mesmo poder redutor do que o ácido fórmico, porém seu manuseio é mais fácil (menos volátil). Desta forma a metilação da amina (muitas vezes um líquido) não requer de solvente adicional, um avanço em direção à "green chemistry"; basta aquecer a mistura a 100 °C por 1 hora e não se requerem etapas demoradas de purificação do produto.

#### Exemplo:



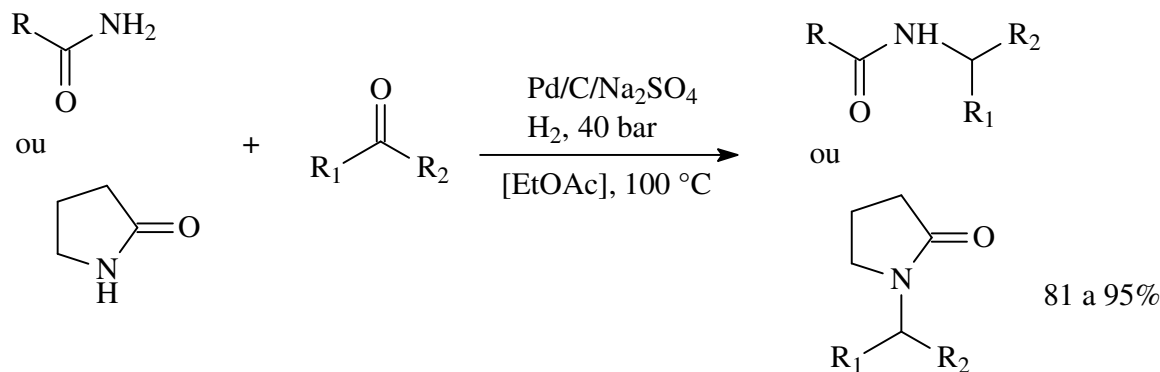
3) Segundo *Fache* <sup>150</sup> a reação de *Eschweiler-Clarke* pode ser estendida à N-alkilação de amidas. A maioria dos métodos padrões para essa tarefa falha ou leva a baixo rendimento, em caso de amidas secundárias ou até cíclicas - em geral com amidas onde a acidez N-H é especialmente baixa. Além disso, este método pode ser aplicado para conectar o nitrogênio

<sup>149</sup> T. Rosenau, A. Potthast, J. Röhring, A. Hofinger, H. Sixta, P. Kosma, Synth. Comm. **32** (2002) 457-65.

<sup>150</sup> F. Fache, L. Jaquot, M. Lemaire, Tetrahedron Lett. **20** (1994) 3313.

a um grupo alquil secundário - uma reação que se impede por outras estratégias, devido à eliminação sempre concorrente no carbono secundário <sup>151</sup>. O redutor desta vez deve ser H<sub>2</sub>/Pd, em vez de ácido fórmico, o solvente é aprótico e seco.

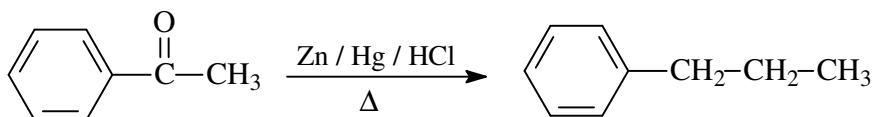
Exemplos:



### 4.8.3 Redução de aldeídos e cetonas a hidrocarbonetos

#### Redução de Clemmensen

A cetona à qual se aplica esta redução muitas vezes é o produto da acilação de *Friedel-Crafts* (ver p. 288). Sendo esta uma reação bem controlável, a combinação com a redução de *Clemmensen* é a melhor opção para alquilar um anel aromático. Para verificar as desvantagens do procedimento alternativo, a "alquilação de *Friedel-Crafts*", recorra à Tabela 16, na p. 290.



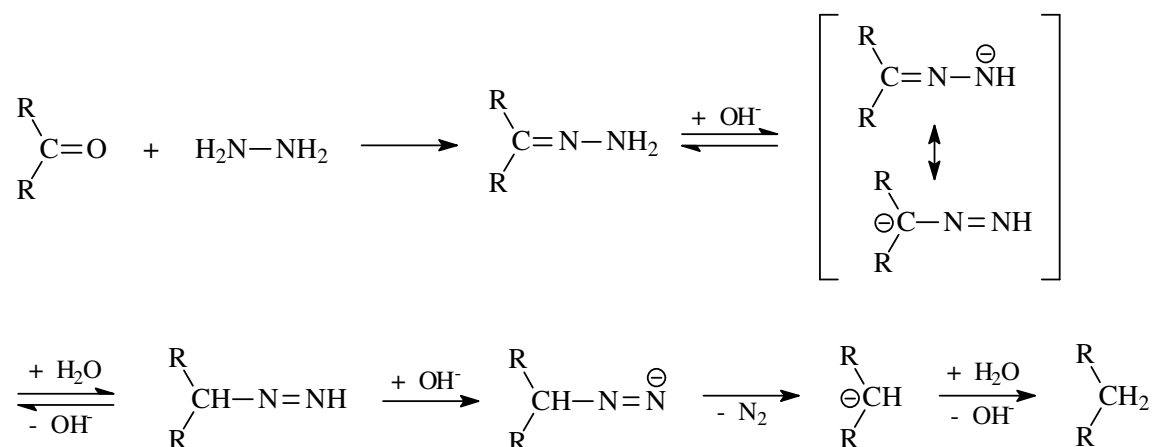
Um solvente frequentemente usado é o tolueno, desde que não seja muito semelhante ao produto desta redução - se não a purificação torna-se muito difícil. Este método não pode ser aplicado em substratos com outros grupos funcionais que são sensíveis ao ácido. Nesses casos deve-se aplicar a redução de *Wolff-Kishner*.

#### Redução de Wolff-Kishner

Na redução de *Wolff-Kishner*, o meio redutivo é hidrazina e KOH, então um ambiente fortemente alcalino.

O solvente preferido nesta reação é "diglime", dietilenoglicol dimetiléter, H<sub>3</sub>CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>. Este solvente é polar e se destaca por ter um ponto de ebulição muito alto. Assim, consegue-se conduzir a reação entre 200 e 300 °C.

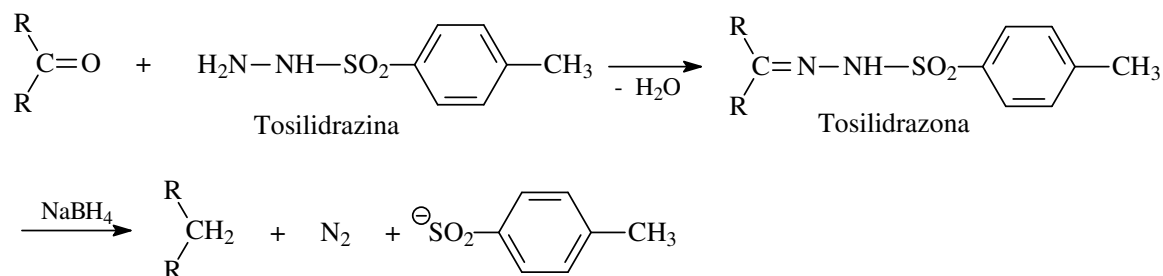
<sup>151</sup> T. Gajdo, A. Zwierak, *Synthesis* **1981** 1005.



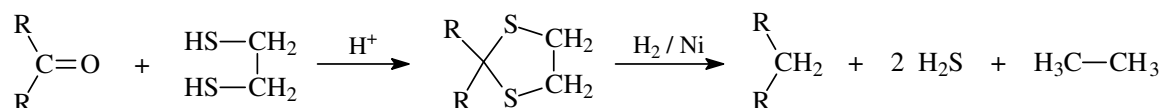
Para muitos substratos ambas reduções, *Clemmensen* e *Wolff-Kishner*, são possíveis. Neste caso deve-se lembrar da desvantagem do procedimento de *Wolff-Kishner* de operar a temperaturas muito altas. A sua vantagem, por outro lado, é a melhor adaptação a quantidades maiores de substrato, porque produz menos resíduos de impacto ambiental.

### Redução de tosilidrazonas com NaBH<sub>4</sub>

Utilizada com finalidade de redução, a tosilidrazina também é conhecida como reagente de *Bamford-Stevens* (p. 778).

Remoção de enxofre em tiocetais segundo *Mozingo*

O sulfeto é um veneno para catalisadores de metais de transição. Por isso deve-se empregar quantidades maiores de níquel, para efetuar a seguinte redução do tiocetal <sup>152</sup>:



Este método é especialmente valioso por se consegue a remoção total do grupo funcional, o grupo carbonila sob condições suaves. Desta maneira o grupo carbonila pode ser usado

<sup>152</sup> *H.O.House*, *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, Menlo Park 1972, p. 15-16.

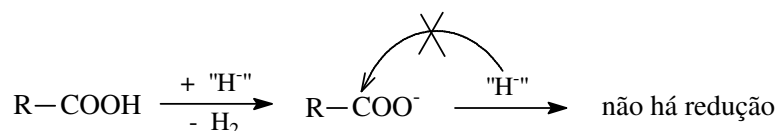
como grupo ativador, dentro de uma síntese multi-etapas, para ser removido segundo *Mozingo* no final da síntese ("FGA", ver p. 555).

## 4.9 Redução de ácidos carboxílicos e seus derivados

### 4.9.1 Redução para alcoóis e aminas

#### Redução com hidretos metálicos

Para redução dos derivados do ácido carboxílico por complexos metálicos de hidreto, recorra à vista geral no item 8.13. Observa-se que o ácido carboxílico livre não pode ser reduzido por hidretos metálicos porque seu próton ácido reage rapidamente com o hidreto, liberando  $H_2$  e tanta energia que pode levar ao incêndio. O produto desta reação ácido-base é o carboxilato cuja carga negativa dificulta ou até impede a reação no sentido desejado com o hidreto. Além do mais, o sal  $R-COO^-Li^+$  é de baixa solubilidade, portanto recusa-se à redução. Assim, perdemos grande quantidade de reagente hidreto metálico, sem efeito redutor no substrato.



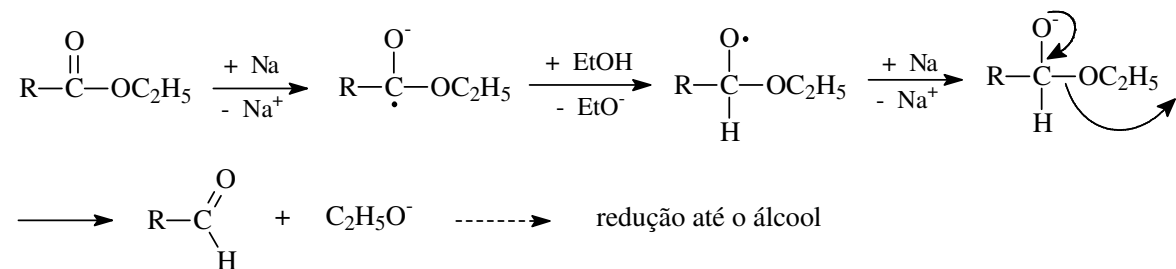
A solução neste caso é uma derivatização do ácido carboxílico para o éster, usando metanol (ou etanol) e um catalisador ácido (ver cap. 5.2.3). Com os ésteres não se espera tais dificuldades, o carbóxido de metila (ou etila) pode ser abandonado, sem impedimentos e reações consecutivas indesejadas. As demais etapas redutivas no substrato são idênticas com as da redução de aldeídos (ver p. 586).

**Observação:** Enquanto com  $LiAlH_4$  se consegue reduzir qualquer grupo carbonila e carboxila, a força redutora do  $NaBH_4$  (isto é, mais corretamente, a força nucleofílica do hidreto) basta para reduzir aldeídos e cetonas, mas não os derivados do ácido carboxílico - nem o grupo nitro. Então,  $NaBH_4$  não serve para a redução descrita aqui!

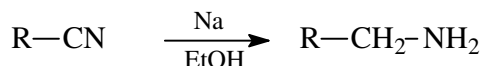
#### Redução de ésteres segundo *Bouveault-Blanc*

Como já foi apresentado para as cetonas (p. 587), a redução de *Bouveault-Blanc* também pode ser aplicada em ésteres. Aplica-se sódio em etanol. Esta reação é muito apropriada, também para quantidades maiores de substrato.

#### Mecanismo:

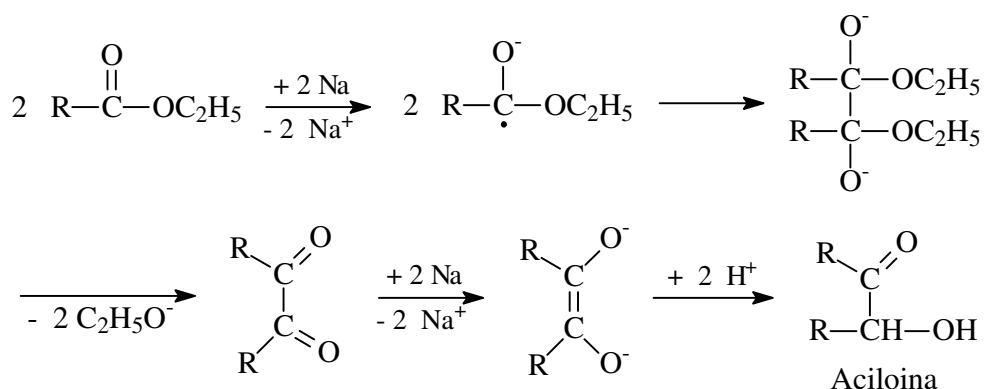


O aldeído, conforme descrito acima (p. 586), é reduzido facilmente ao álcool primário. Com o reagente de *Bouveault-Blanc* também podem ser reduzidas nitrilas para aminas primárias:



### Condensação de aciloína

Em analogia à síntese de pinacol (p. 587) este mecanismo passa pela formação do ânion-radical intermediário. De maneira semelhante, se trabalha com sódio em solvente aprótico e inerte, de preferência em xileno.



O nome genérico do produto é aciloína; caso os dois grupos R sejam aromáticos então é chamado de benzoína. A aciloína é formalmente o produto de oxidação do pinacol (ver p. 586); mesmo assim, é mais fácil sintetizar a aciloína a partir de ésteres do que oxidar o pinacol, porque a oxidação dificilmente pára nesta etapa oxidativa.

Note que existe um acesso alternativo à aciloína: uma condensação de mecanismo aniônico (ver p. 457).

Vale salientar a diferença entre esta reação e a redução de *Bouveault-Blanc*: somente na ausência de prótons o ânion-radical tem tempo suficiente para procurar um outro ânion-radical, para se dimerizar. O solvente usado para efetuar a condensação de aciloína deve ser bem seco e é aconselhado o trabalho sob atmosfera inerte. No caso de *Bouveault-Blanc*, por outro lado, tem-se acesso ilimitado de hidrogênios ácidos, pois se processa em etanol ( $\text{pK}_a = 18$ ).

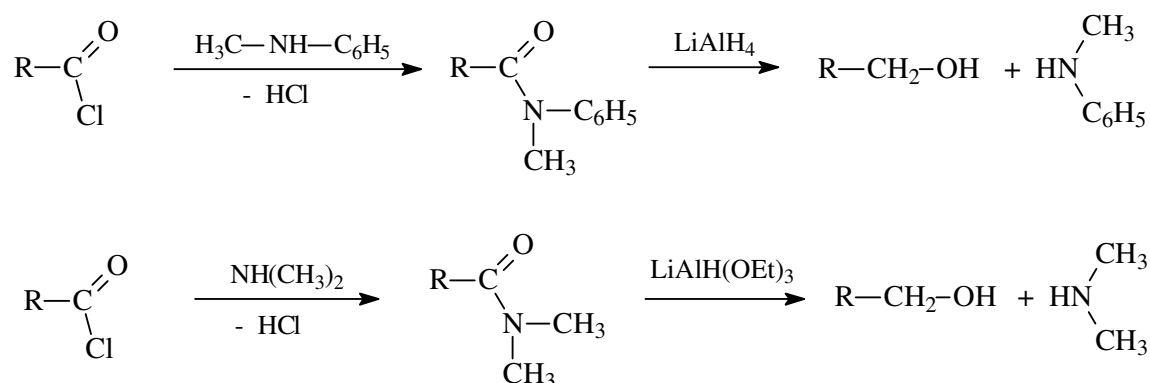
### Redução com $\text{H}_2/\text{CuCr}_2\text{O}_4$

Este sistema redutor reduz cataliticamente ésteres a alcoóis <sup>153</sup>.

<sup>153</sup> R.B.C. Pillai, A study of preactivation of a copper chromite catalyst, *Catalysis Letters* **26** (1994) 365.

Método de Weygand

Aminas secundárias reagem com o cloreto de acila formando uma amida terciária que pode ser reduzida em seguida por hidretos metálicos. Os rendimentos desta síntese são bons (de 80 a 90%).

Dois exemplos:Redução de nitrilas para aminas

Existem várias opções para reduzir uma nitrila. Uma delas, a redução de *Bouveault-Blanc* (Na em EtOH), já foi mencionada acima. As outras que fornecem aminas primárias são:

- com os hidretos  $\text{LiAlH}_4$  (ver também p. 364),  $\text{AlH}_3$  ou  $\text{B}_2\text{H}_6$
- com  $\text{H}_2/\text{Pt}$  em ácido acético glacial ou etanol. Ao trabalhar em ambiente neutro podem se formar aminas secundárias (isomerizações!).

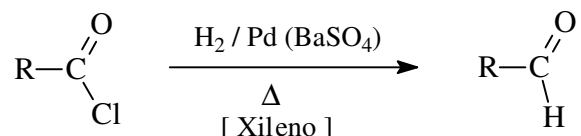
**4.9.2 Redução para aldeídos e cetonas**

Na redução de ácidos carboxílicos para alcoóis primários, conforme apresentado na secção anterior, não há necessidade de controlar o poder redutivo do redutor porque o álcool representa o composto com número de oxidação mais baixo, na sequência: ácido carboxílico  $\rightarrow$  aldeído  $\rightarrow$  álcool. Uma redução do álcool, por sua vez, exige de condições bem mais drásticas, conforme alegado na p. 580.

Quando se pretende reduzir o derivado do ácido carboxílico para o aldeído, deve-se escolher um agente redutor mais seletivo, ou seja, o mais suave possível, para que o produto da redução, o aldeído, não seja reduzido ao álcool. Também a gama de substratos é mais restrita: essencialmente as nitrilas e os cloretos do ácido carboxílico que representam os derivados mais apropriados neste sentido, quer dizer, podem ser reduzidos seletivamente para aldeídos.

Redução de Rosenmund

Esta redução funciona com  $H_2$  e um catalisador especial - a não dizer especialmente fraco. A redução pára seletivamente na etapa do aldeído e os rendimentos são surpreendentemente bons:



A atenuação da atividade catalítica do Pd, como já foi mostrado na redução parcial de alquinos (p. 573), pode ser alcançado com metais pesados.

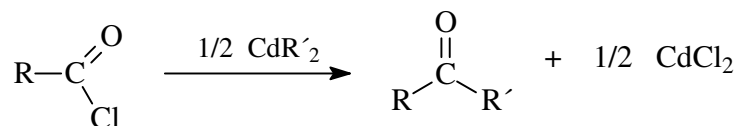
Observação: o catalisador da redução de *Rosenmund* funciona pelo mesmo princípio que o catalisador de *Lindlar* (p. 573).

Redução por hidretos complexados de reatividade moderada

A aplicação de  $(t\text{-BuO})_3\text{LiAlH}$  em cloretos de ácidos carboxílicos fornece o aldeído, porém exige condições reacionais mais brandas possíveis. Trabalha-se preferencialmente em “diglime” a  $-70^\circ\text{C}$ . Mais novo é um redutor seletivo conhecido como “Red-Al”<sup>154</sup> que já vem estabilizado em diglime:  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ . Com este redutor se consegue seletivamente aldeídos, a partir de ésteres e a partir de nitrilas, alquenos a partir alquinos e outros. A vantagem do Red-Al, sobre o  $\text{LiAlH}_4$ , é a sua insensibilidade ao oxigênio do ar e sua boa solubilidade em solventes orgânicos.

Reação com compostos organo-cádmio

Os compostos organo-cádmio podem ser preparados em uma etapa prévia, a partir do reagente de *Grignard* e  $\text{CdCl}_2$ , em solução benzênica (princípio da transmetalção, ver p. 668). Eles têm uma polaridade baixa, ou seja, um caráter covalente bastante alto. Portanto, reagem apenas com o cloreto do ácido carboxílico (derivado mais reativo do ácido carboxílico), formando uma cetona (ver também p. 425).



Ao contrário do reagente de *Grignard*, os compostos  $\text{CdR}_2$  não reagem com a cetona. Portanto, isto representa um bom método para preparar cetonas. A exotermia desta síntese pede a sua execução à temperatura baixa ( $-18^\circ\text{C}$  ou abaixo).

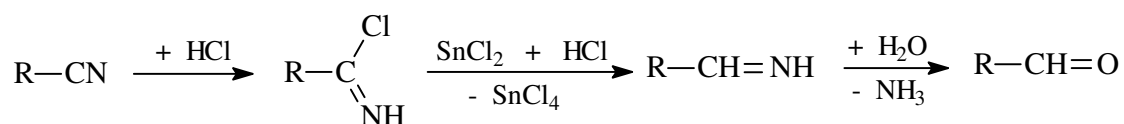
Neste lugar pode-se também lembrar da reação do ortoéster do ácido fórmico, com reagente de *Grignard*, fornecendo um aldeído (via acetal, p. 420).

<sup>154</sup> C.T. Meta, K.Koide, Org.Lett. 6 (2004) 1785.

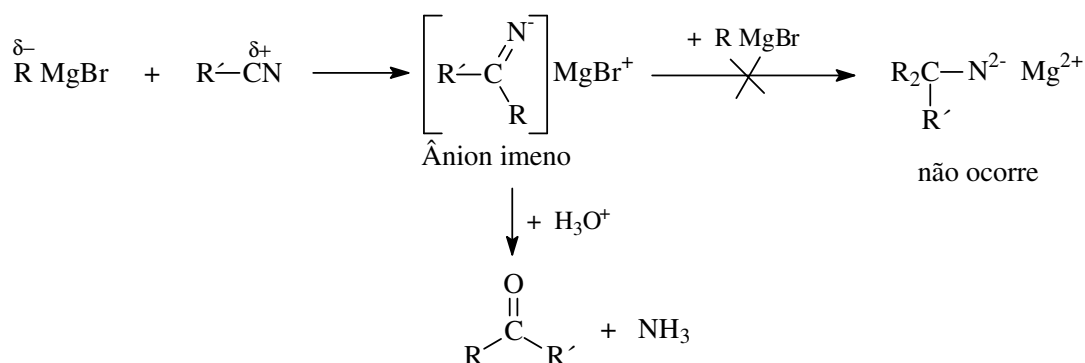
### Redução de nitrilas para aldeídos

Aparentemente a redução para aldeídos é menos difícil a partir das nitrilas do que a partir dos cloretos do ácido carboxílico. Já a redução com  $(t\text{-BuO})_3\text{LiAlH}$  (p. 597) ou Red-Al (p. 597) não precisa ser executada em temperaturas tão baixas.

Uma outra opção é a redução de *Stephen* que funciona com quantidades estequiométricas de  $\text{SnCl}_2$ , em ambiente ácido.



### Redução de nitrilas para cetonas



A nitrila somente adiciona um carbânion, providenciado pelo reagente de *Grignard*. O ataque de um segundo carbânion é impedido pela carga negativa do complexo intermediário (ânion imeno). A nucleofilia do carbânion de R evidentemente não é suficiente para atacar - ao contrário dos dois hidretos que entram na nitrila, reduzindo-a à amina, ver pp. 596 e 604. Além de obstáculos cinéticos pode-se argumentar também com a estabilidade do produto que seria, no caso da reação com dois reagentes de *Grignard*, desfavorável devido às cargas negativas acumuladas no  $\text{-N}^{2-}$ .

A hidrólise do ânion imeno é quantitativa e rápida, fornecendo a cetona e amônia.

A reação funciona igualmente bem com o reagente organo-lítio, em vez de *Grignard*.

## 4.10 Redução de compostos nitro

### 4.10.1 Redução de compostos nitro-alifáticos

A redução de compostos nitro alifáticos para aminas primárias, geralmente não é difícil. Ela pode ser efetuada com bons rendimentos, tanto com hidrogênio e catalisador de níquel, quanto com  $\text{LiAlH}_4$ .



### 4.10.2 Redução de compostos nitro-aromáticos

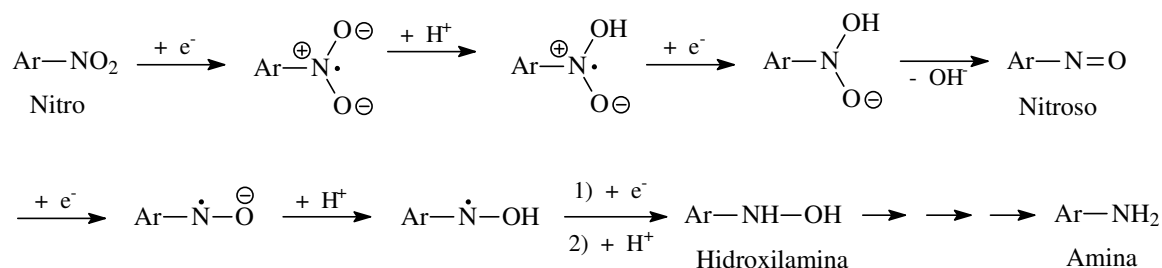
Esta redução é uma operação muito aplicada em síntese orgânica, porque a nitração de aromáticos é uma reação tranquila.

No caso geral a redução dos compostos nitro leva a aminas (= anilinas). Sob certos cuidados, porém, a redução pode ser parada a níveis de oxidação mais altos, antes de chegar ao nível da anilina.

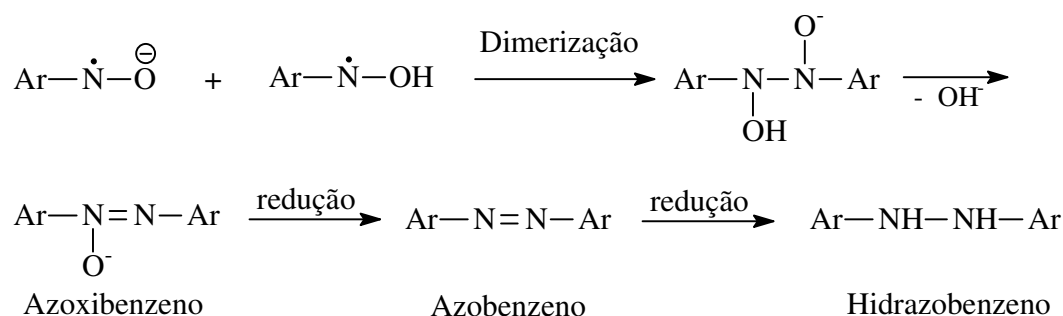
São apropriados os seguintes agentes redutores:

- $\text{H}_2/\text{Ni}$ <sup>155</sup>
- $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$
- $\text{Zn}/\text{HCl}$
- $\text{Fe}/\text{HCl}$

O primeiro sistema redutor fornece diretamente a anilina. Para os demais sistemas, todos eles contendo metais em baixo nível de oxidação e operando em meio ácido, o seguinte mecanismo é plausível:



Trata-se de uma transferência de elétrons não emparelhados (SET); a fonte de elétrons é o respectivo metal não-nobre. Em ambiente alcalino a redução ocorre bem mais lentamente. Especialmente a etapa da protonação do ânion-radical é lenta por causa da baixa concentração em  $\text{H}^+$ . Isto abre caminhos para formação de azoxibenzeno, azobenzeno e hidrazobenzeno:

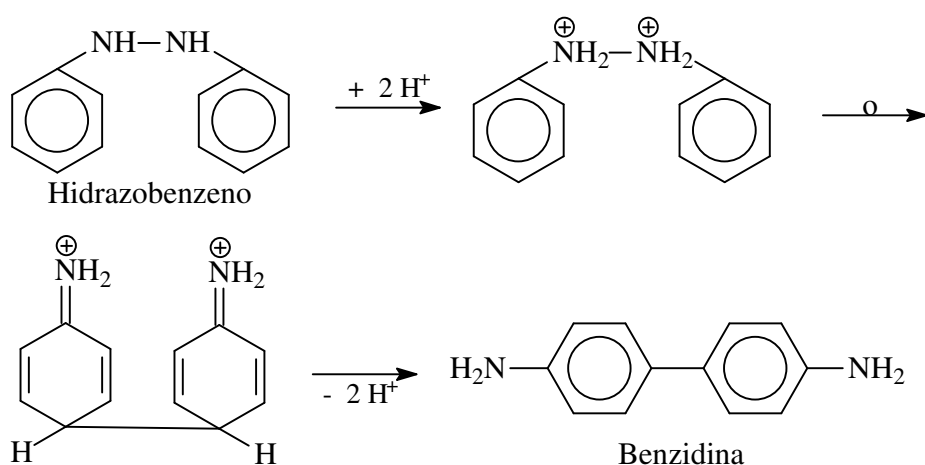


<sup>155</sup> Ao usar o catalisador mais poderoso, Pd sobre carbono, existe uma variação interessante dessa hidrogenação: na presença de formaldeído forma-se a partir do  $\text{Ar}-\text{NO}_2$  diretamente a N,N-dimetilanilina.

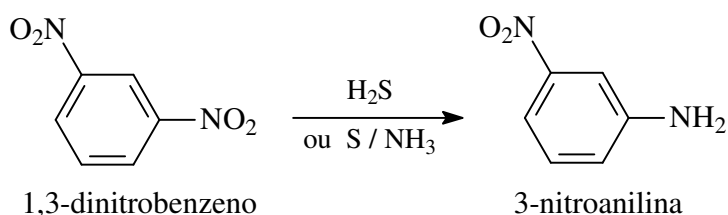
A redução pode ser conduzida seletivamente até qualquer um dos produtos (intermediários) da sequência reacional acima. Para isto, usam-se redutores seletivos:

- com  $\text{As}_2\text{O}_3$  em NaOH diluído  $\rightarrow$  Azoxibenzeno <sup>156</sup>
- com Zn em NaOH diluído  $\rightarrow$  Azobenzeno
- alternativa: com  $\text{SnCl}_2/\text{NaOH}$  diluído  $\rightarrow$  Azobenzeno
- com  $\text{N}_2\text{H}_4$  e catalisador de Ru (C)  $\rightarrow$  Hidrazobenzeno

Atenção: o hidrazobenzeno, ao ser exposto ao ambiente ácido, é sujeito ao rearranjo de benzidina (Ingold, 1933):



Um outro exemplo onde se alcança uma redução parcial, aproveita da alta seletividade redutora do enxofre de baixo nível de oxidação. Por este meio se consegue reduzir aromáticos dinitro, para nitroanilinas:



O  $\text{H}_2\text{S}$  representa um agente redutor fraco e, portanto, bastante seletivo. O enxofre (NOX - 2) consegue reduzir o composto dinitro que tem uma densidade eletrônica extremamente baixa no nitrogênio. Porém, uma vez tendo reduzido o primeiro grupo nitro para amina, o sistema aromático torna-se mais rico em elétrons (forte efeito +M pelo grupo  $-\text{NH}_2$ ) e exerce um efeito doador de elétrons ao segundo grupo nitro, desta maneira atenua sua falta de elétrons. Consequentemente, o ataque do  $\text{H}_2\text{S}$  ao segundo grupo nitro é impedido - mesmo se o agente redutor for colocado em grande excesso.

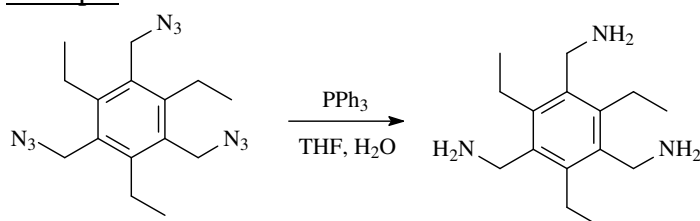
<sup>156</sup> Acesso ao azoxibenzeno via oxidação: ver p. **Erro! Indicador não definido..**

## 4.11 Redução de outros compostos contendo nitrogênio

### 4.11.1 Redução de azidas segundo Staudinger

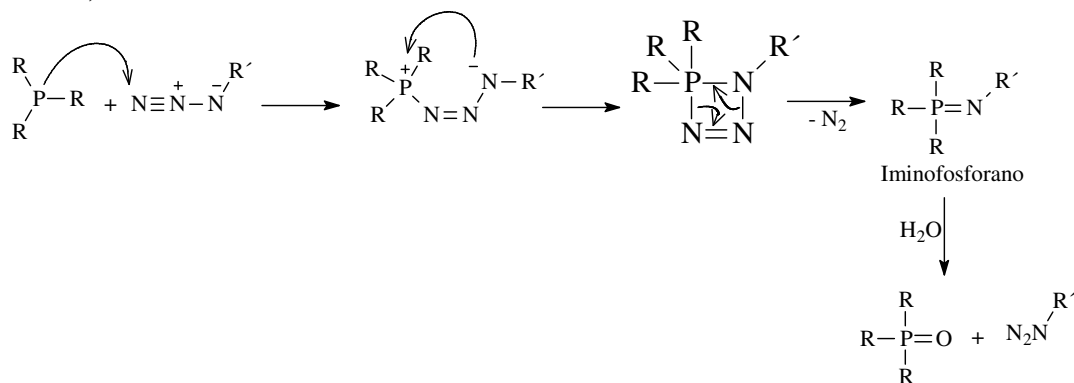
Azidas, na maioria das vezes acessíveis por substituição nucleofílica  $S_N2$  sob condições de CTF (ver p. 28), podem ser seletivamente reduzidas para aminas, usando fosfinas como agente redutor.

Exemplo:



Mecanismo:

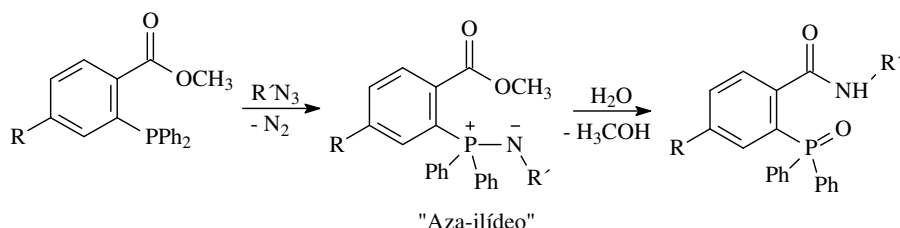
O ponto central do mecanismo desta redução é o ataque nucleofílico da fosfina, ao nitrogênio terminal da formação -N<sub>3</sub>, levando ao iminofosforano. Segue uma expulsão de nitrogênio N<sub>2</sub>, sempre um processo facilitado pela alta estabilidade deste subproduto. Afinal, o intermediário iminofosforano é hidrolisado fornecendo o fosfinóxido e a amina.



Uma variação interessante desta reação é a "ligação de Staudinger"<sup>157</sup>. Nesta reação de acoplamento aproveita-se da presença de um ligante na fosfina, geralmente um metiléster, que exerce o papel de sequestrador eletrofílico. Forma-se um intermediário que podemos chamar de aza-ilídeo que sofre um rearranjo de tal forma que o N<sup>-</sup>, altamente nucleofílico, repõe o grupo metóxido do éster. O ataque nucleofílico é facilitado neste complexo, pela proximidade entre N<sup>-</sup> e o carbono positivado do grupo éster (formação de um ciclo de 5 membros). Em ambiente aquoso ocorre prontamente hidrólise, formando uma nova ligação de amida e um fosfinóxido, desta vez não em forma de compostos separados, mas na mesma molécula. Este método brando de formar uma nova ligação de amida é bastante

<sup>157</sup> E. Saxon, C.R. Bertozzi, Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction. *Science* **287** (2000) 2007-10.

versátil, aplicado com sucesso na área da química biológica. Sendo assim, foi acoplado um marcador fluorescente num nucleosídeo *in vivo*<sup>158</sup>.



#### 4.12 Redução de compostos Organo-Enxofre

Ainda mais diversificados do que os compostos contendo nitrogênio, como visto acima, são os produtos de redução que contêm enxofre. A primeira etapa de uma síntese de compostos organo-enxofre é, na maioria dos casos, uma sulfonação, usando ácido sulfúrico ou óleo. Este processo introduz um grupo funcional onde o enxofre tem alto NOX. Em segunda etapa então se aplica a redução para os demais compostos organo-enxofre, de NOX +4, +2, 0, -1 e -2.

Os seguintes sistemas redutores podem ser aplicados para abaixar o NOX do enxofre seletivamente.

Substrato	Produto	Comentário
Ar-SO <sub>2</sub> Cl e R-SO <sub>2</sub> Cl	Ar-SO <sub>2</sub> H e R-SO <sub>2</sub> H  ou  Ar-SH e R-SH	Os derivados dos <u>ácidos sulfônicos</u> , R-SO <sub>2</sub> -OH e Ar-SO <sub>2</sub> -OH, mais comumente usados são o cloreto de toсила e os cloretos de alquil-sulfonila, respectivamente. Eles podem ser reduzidos para o ácido sulfinico, Ar-SO <sub>2</sub> H e R-SO <sub>2</sub> H, ao serem tratados com zinco em pó em éter. O produto também pode ser o mercaptano, Ar-SH e R-SH. Este é o caso quando se aplica um excesso do agente redutor. Essa reação é bastante aplicada porque o acesso aos substratos, via sulfocloração, é barato (ver p. 70).
R-SO <sub>2</sub> -R		<u>Sulfonas</u> podem ser reduzidas da mesma maneira que os sulfóxidos. Essa redução passa pelo sulfóxido, mas dificilmente pode ser interrompida nesta etapa. Significa que o sulfóxido não pode ser obtido com bom rendimento por este caminho. Porém, uma reação oxidativa, a partir de tioéteres, pode ser conduzida seletivamente até o estado do sulfóxido e também à sulfona.
R-SO-R		<u>Sulfóxidos</u> podem ser reduzidos para o tioéter, R-S-R, com

<sup>158</sup> I. Kosiova, A. Janikova, P. Kois, Synthesis of coumarin or ferrocen labeled nucleosides via Staudinger ligation. Beilstein Journal of Organic Chemistry 2 (2006) 23.

LiAlH<sub>4</sub> em etilbutiléter, sob refluxo.

R-S-S-R      R-SH

A redução de dissulfetos para R-SH é muito fácil. Bons rendimentos se obtêm com SnCl<sub>2</sub>/HCl. Aliás, pontes de dissulfeto ou polissulfeto R-(S)<sub>x</sub>-R, com x > 2, podem ser facilmente introduzidos, ao tratar hidrocarbonetos insaturados (alquenos alifáticos) com enxofre elementar. O processo desta “vulcanização” é aplicado em larga escala, na produção de artefatos de borracha, a partir do látex natural ou outros pré-polímeros lineares com insaturações.

C-S  
(em geral)

A hidrogenólise, com bastante níquel de *Raney*, é geralmente viável. Isto já foi mostrado na reação da retirada de enxofre de tiocetais (ver p. 588). Porém, lembre-se que o enxofre é veneno para o catalisador metálico que, portanto, deve ser aplicado em quantidades maiores.

#### ***4.13 Redução com Hidretos complexos – Vista Geral***

Uma descrição detalhada dos hidretos metálicos como reagentes de redução, se encontra na monografia de *Seyden-Penne*<sup>159</sup>. Um excelente resumo, onde para cada sistema de hidreto metálico é indicada sua eficiência para uma série de reações, listadas em ordem da facilidade da redução, se encontra na monografia de *March*<sup>160</sup>.

<sup>159</sup> *J.Seyden-Penne*, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, Wiley-VCH New York **1997**

<sup>160</sup> *J.March, M.B.Smith*, Advanced Organic Chemistry, Ed. 5, Wiley New York **2001**, Cap. 19: Oxidations and Reductions.

NaBH <sub>4</sub> em EtOH ou glime	NaBH <sub>4</sub> + LiCl, em diglime	B <sub>2</sub> H <sub>6</sub> em THF	Diisooamil-borano em THF	( <i>t</i> -BuO) <sub>3</sub> LiAlH em THF	(H <sub>3</sub> C-O) <sub>3</sub> LiAlH em THF	LiAlH <sub>4</sub> em Dietiléter	LiAlH <sub>4</sub> em THF, refluxo	Sistema redutor  Substrato
+	+	+	+	+	+	+	+	Aldeído
+	+	+	+	+	+	+	+	Cetona
+	+	-	-	+ <sup>161</sup>	+	+	+	Cloreto de ácido carboxílico
+	+	+	+		+	+	+	Lactona
-	+	+	-		+	+	+	Epóxido
-	+	+ <sup>162</sup>	-	-	+	+	+	Éster
-	-	+	-	-	+	+	+	Ácido carboxílico
-	-	-	--	-	-	+	+	Sal do ácido carboxílico
-	-	+	+	+	+	+	+	Nitrila
-	-	-	+	-		+	-	Composto nitro
-	-	+	+	-	-	-	+	Olefinas

<sup>161</sup> fornece aldeídos<sup>162</sup> muito devagar

